

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD (LYON 1)

U.E.R. médecine "Alexis Carrel"

— —  
Année 1977 - N° 573  
— —

**TRAITEMENT DU PSORIASIS  
PAR PHOTOCHEMIOThÉRAPIE ORALE**

( A propos de 100 observations )

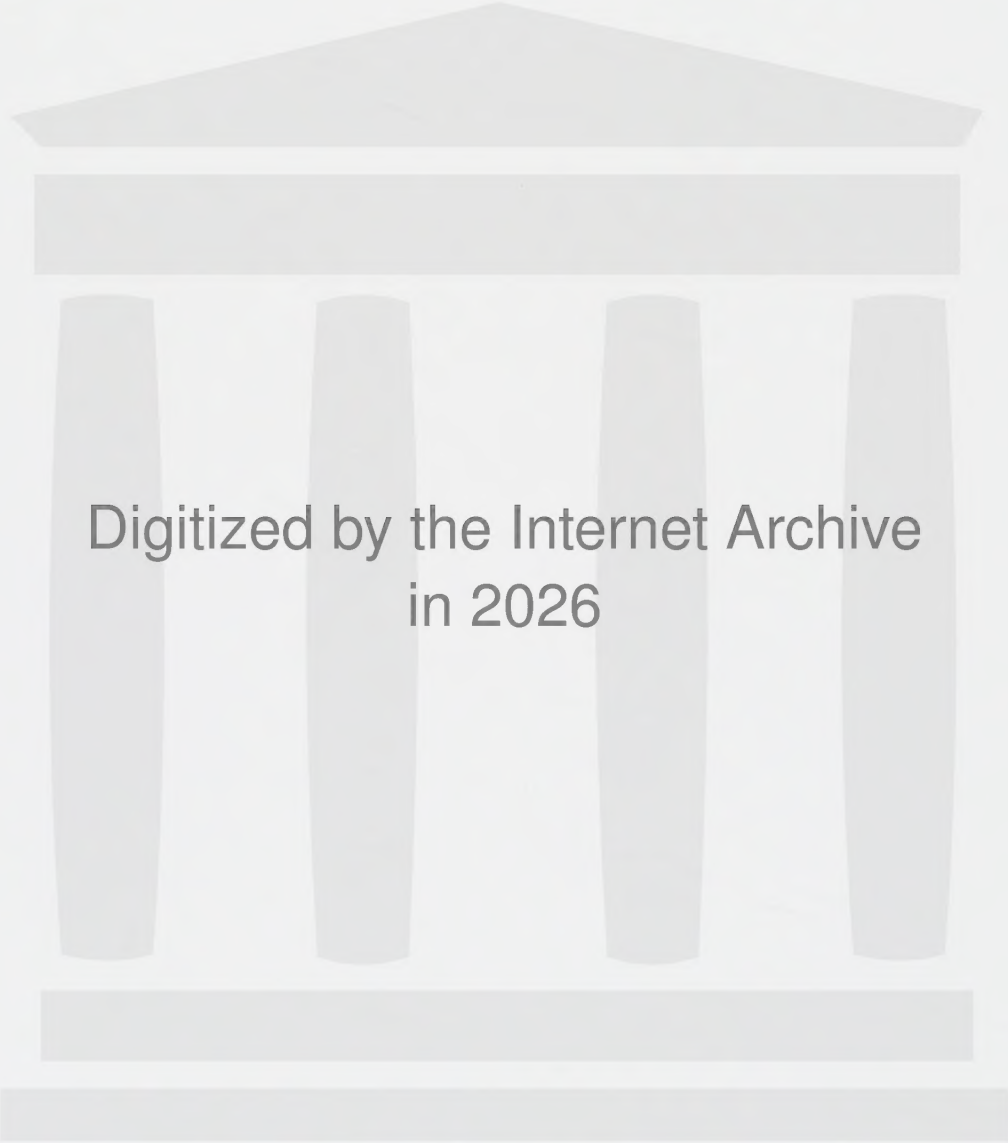
**THÈSE**

présentée à

L'Université Claude Bernard - Lyon 1  
et soutenue publiquement le 5 Décembre 1977  
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

**COUSSA Marie-Sylvie née PERRET**



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41554215\\_0015](https://archive.org/details/IA41554215_0015)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD (LYON 1)

U.E.R. médecine "Alexis Carrel"

— —  
Année 1977 - N° 573  
— —

**TRAITEMENT DU PSORIASIS  
PAR PHOTOCHIMIOTHÉRAPIE ORALE**

( A propos de 100 observations )



**THÈSE**

présentée à

L'Université Claude Bernard - Lyon 1

et soutenue publiquement le 5 Décembre 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

**COUSSA Marie-Sylvie née PERRET**

UNIVERSITEIT VAN LEIDEN

LIBRARY

1873

TRAITEMENT DU PROSTAT  
PAR PHOTO-IONISATION

PAR M. J. J. VAN DER WOUDE



THÈSE

présentée à

l'Université de Leiden

et soutenue publiquement le 2 Décembre 1973

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

ROBERTA MARIA SYLVE VAN DER WOUDE

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - Lyon 1

Président de l'Université : Professeur D. GERMAIN

Premier Vice-Président : Professeur E. ELBAZ

Deuxième Vice-Président : Monsieur B. ROUSSET, Chercheur

Troisième Vice Président : Monsieur A. LOPEZ , Etudiant

- o -

Secrétaire Général de l'Université : Monsieur J. RAMBAUD

- o -

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE (U.E.R.)

Médecine Grange-Blanche : Directeur : Docteur SALLE (M.C.A.)

Alexis-Carrel : Directeur : Professeur MORNEX

Sud-Ouest : Directeur : Professeur NORMAND

Lyon-Nord : Directeur : Docteur NEIDHARDT (M.C.A.)

Biologie Humaine : Directeur : Professeur REVILLARD J.P.

Technique de Réadaptation : Directeur : Docteur MORGON (M.C.A.)

Sciences Pharmaceutiques : Directeur : Professeur C. BIZOLON

Sciences Odontologiques : Directeur : Professeur R. VINCENT

Institut Régional d'Education Physique et Sportive :

Président du Conseil de l'U.E.R. : Professeur R. GUILLET

Directeur : M. MILLON A.

Mathématiques : Directeur : Professeur E. COMBET

Physique : Directeur : Professeur J. DELMAU

Chimie et Biochimie : Directeur : Professeur J. HUET

Sciences de la nature : Directeur : Professeur R. GINET

Sciences Physiologiques : Directeur : Professeur WORDE J.F.

I.U. de Technologie n° 1 : Directeur : Professeur POUYET B.

I.U. de Technologie n° 2 : Directeur : M. GALLET J.

Observatoire : Directeur : M. MONNET Guy

Physique Nucléaire : Directeur : Professeur GUSAKON

Mécanique : Directeur : Mlle COMTE BELLOT G.



Nous dédions cette thèse à nos Maîtres

Nous remercions d'avoir accepté de juger  
ce travail :

Monsieur le Professeur J. THIVOLET  
notre Président du Jury.

Monsieur le Professeur D. COLOMB  
Monsieur le Professeur G. MOULIN  
Monsieur le Professeur Agrégé H. PERROT  
assesseurs.



Nous remercions Monsieur le Docteur ORTONNE  
pour l'aide qu'il nous a apportée



- P L A N -

INTRODUCTION

1

- I - Généralité
- II - Physiopathologie du psoriasis
  - 1/- Histopathologie
  - 2/- Histochimie
- III - Rappel des traitements antérieurs et actuels
  - 1/- En applications locales
  - 2/- Traitements généraux

PHOTOCHIMIOTHERAPIE

14

- I - Définition
- II - Historique
- III - Les rayons ultraviolets
  - A/- Rappel physique
    - 1) Spectres
    - 2) Sources d'U.V.
    - 3) Dosimétrie
  - B/- Action des U.V. sur la peau
    - 1) U.V. et érythème
    - 2) U.V. et pigmentation
    - 3) U.V. et psoriasis
    - 4) U.V. et cancers cutanés
- IV - Les psoralènes
  - A/- Structure
  - B/- Métabolisme
- V - Association psoralènes - U.V.A.
  - 1/- Spectre d'absorption et d'action
  - 2/- Mécanismes d'action
    - a)- In vitro
    - b)- In vivo



### 3/- Effets de laphotosensibilisation

- a)- Erythème
- b)- Induction de la pigmentation
- c)- Photosensibilisation et divisions cellulaires

## MATERIEL ET METHODES ..... 36

- I - Matériel
- II - Protocole
- III - Malades étudiés

## RESULTATS ..... 42

- I - Evaluation des résultats
- II - Traitement d'attaque
  - 1/ Résultats globaux
  - 2/ Selon le schéma utilisé
  - 3/ Selon le type de psoriasis
  - 4/ Selon le type de peau
  - 5/ Selon les modalités du traitement antérieur
  - 6/ Selon l'influence du soleil
  - 7/ Effets secondaires
- III - Traitement d'entretien

## COMMENTAIRES ..... 50

- 1)- La source d'U.V.A.
- 2)- Les modalités du traitement s'attaque
  - a/- Le psoralène
  - b/- L'irradiation
- 3)- Le malade
  - a/- Le type de psoriasis
  - b/- La localisation des lésions
  - c/- Le type de peau
  - d/- Les traitements antérieurs
- 4)- Le traitement d'entretien
- 5)- Les effets secondaires



|                                                      |    |
|------------------------------------------------------|----|
| <u>PHOTOCHIMIOThERAPIE ET CANCER</u>                 | 64 |
| 1)- U.V. et effets carcinogènes                      |    |
| 2)- Photochimiothérapie et cancer cutané             |    |
| <u>PHOTOCHIMIOThERAPIE ET CELLULES EXTRACUTANÉES</u> | 69 |
| 1)- Action sur les lymphocytes                       |    |
| 2)- Action sur les leucocytes                        |    |
| 3) - Photochimiothérapie et cellules tumorales       |    |
| <u>PHOTOCHIMIOThERAPIE ET CATARACTE</u>              | 71 |
| <u>TOXICITE DE LA PHOTOCHIMIOThERAPIE</u>            | 73 |
| <u>CONCLUSIONS</u>                                   | 74 |
| <u>BIBLIOGRAPHIE</u>                                 | 76 |



## Introduction

### I - GENERALITES

Le psoriasis, maladie chronique, affecte 1 à 3 % de la population mondiale. Cette maladie ne comporte un danger vital que dans quelques très rares cas de complications (érythrodermie, psoriasis pustuleux, rhumatismes majeurs, complications thérapeutiques).

Elle est ssez souvent une source de gêne fonctionnelle importante et entraîne une perte d'activité notable, ainsi que des dépenses hospitalières considérables. Elle est toujours, en principe, très mal ressentie du point de vue psychologique et provoque des troubles relationnels accentués par le caractère mal commode de la plupart des traitements proposés.

En effet jusqu'à ces dernières années de nombreux traitements ont été proposés avec des résultats très variables selon les malades et souvent non dénués d'effets secondaires.

En 1974 PARRISH (110) aux Etats-Unis met au point un nouveau traitement associant les actions des UV longs ou UVA et d'un photosensibilisant (8 Méthoxypsoralène ou 8 MOP) absorbé par voie orale. Cette méthode, nommée photochimiothérapie, a fait rapidement ses preuves et a permis à de nombreux psoriasiques anciens de blanchir et de conserver le bénéfice de ce résultat.

A la clinique dermatologique del'hôpital E. Herriot nous pratiquons cette méthode depuis Juin 1975.

Ce sont les résultats de ces deux années d'expérience que nous allons exposer ici.



## II - PHYSIOPATHOLOGIE DU PSORIASIS

Ce sont principalement les travaux de VOORHEES et DUELL qui ont permis de mieux comprendre la physiopathologie du psoriasis que nous envisagerons sous les angles de l'histopathologie et de l'histochimie.

### 1)- Histopathologie :

Dans le psoriasis il existe une prolifération accrue de cellules épidermiques qui se manifeste cliniquement par la production excessive de squames (156). Les cellules prolifératives ou germinatives sont localisées dans les couches les plus basses. Le mouvement ascendant des cellules germinatives est beaucoup plus rapide dans l'épiderme psoriasique que dans l'épiderme normal où il dure 2 à 14 jours.

La prolifération accélérée des couches germinatives est due au raccourcissement du temps du cycle de division cellulaire, de 457 heures (19 jours) pour l'épiderme normal à 37,5 heures (un jour et demi) pour l'épiderme psoriasique (157). Ces valeurs ont été introduites par WEINSTEIN et Coll. (1968-1971) : elles expliquent la desquamation observée cliniquement et l'action efficace d'une chimiothérapie antimitotique comme le Méthotrexate (158, 161).

Récemment, il y a eu des controverses à propos de ces valeurs entre WEINSTEIN (160) (1975) et un groupe de chercheurs britanniques (GOODWIN, HAMILTON et FRY, 1975 61 ) qui obtiennent une valeur de 91 heures (ou 111) pour le temps du cycle cellulaire des cellules germinatives de l'épiderme psoriasique.

Il y a néanmoins une augmentation de la prolifération des cellules épidermiques dans les lésions actives de psoriasis, cela a été



prouvé par une augmentation du nombre de cellules marquées (12 fois plus élevé dans l'épiderme psoriasique que dans l'épiderme normal) et une augmentation des mitoses (60).

Actuellement il existe une nouvelle conception de l'histopathologie du psoriasis (57).

La couche germinative de l'épiderme humain serait composée non pas d'une mais de trois populations de cellules épidermiques distinctes et séparées : il y a les cellules qui entrent dans le cycle cellulaire et les deux autres catégories qui n'y entrent pas (26) étant bloquées au niveau des phases G<sub>1</sub> et G<sub>2</sub> du cycle cellulaire (56). Aussi l'augmentation de la prolifération des cellules épidermiques du psoriasis serait-elle due à un recrutement ou à une libération des deux catégories de cellules n'entrant pas dans le cycle.

Cette conception permettrait une visée thérapeutique différente : au lieu de considérer les cellules appartenant au cycle, on pourrait s'intéresser à celles qui n'y entrent pas et empêcher leur libération, donc traiter les psoriasiques pendant leur rémission clinique.

## 2)- Histochimie :

### a/- Troubles au niveau des grands métabolismes cutanés (93) :

#### - Glucides :

Il y a une augmentation nette du glycogène intraépidermique par augmentation de l'activité d'une enzyme, l'hexokinase qui transforme le glucide en glucose 6 phosphate puis en glycogène. Il existe un excès de synthèse avec défaut de dégradation.



- Lipides :

Il existe une augmentation de la synthèse des lipides et sans doute de la lipolyse.

- Protides :

La synthèse de la plupart des acides aminés libres est augmentée ainsi que celle du collagène et de l'ADN.

- A.T.P. : le taux est augmenté surtout dans la couche sous-cornée.

- Oxygène : son utilisation est accrue

b/- A.M.P. cyclique et ses facteurs de régulation :

- L'A.M.P. cyclique (acide 3', 5' adénosine monophosphorique) se forme à partir de l'A.T.P. sous l'influence d'une enzyme, l'adényl-cyclase qui, elle-même, peut être activée par l'adrénaline, les bêta-stimulants, les prostaglandines et l'histamine.

Dans l'épiderme, l'A.M.P. cyclique a un rôle majeur dans la régulation des mitoses et des métabolismes cellulaires. In vitro l'A.M.P. cyclique inhibe la division cellulaire (151). Par ailleurs il stimule la glycogénolyse.

- Dans le psoriasis, il existe une diminution du taux d'A.M.P. cyclique (151), ainsi qu'une diminution de sa synthèse (171) par anomalie au niveau de l'adényl-cyclase.



- Facteurs influençant la production d'A.M.P. cyclique :

1/- Les catécholamines :

Ce sont des inhibiteurs de la division des cellules épidermiques et cette inhibition se ferait par l'intermédiaire de l'A.M.P. cyclique (151).

POWELL (124) a montré en 1971 que la stimulation bêta-adrénergique entraîne une augmentation de l'A.M.P. cyclique intra-épidermique et une inhibition de la division cellulaire.

ADACHI (1), en 1975, montre que les catécholamines constituent un activateur de l'adényl-cyclase et MAHRLE (90), en 1975, que, dans le psoriasis il y a un défaut de stimulation bêta-adrénergique de l'adényl-cyclase.

2/- Les prostaglandines :

ASO (4), en 1974, montre que le taux de prostaglandines E est diminué dans les plaques de psoriasis.

PENNEYS en 1975 (121) démontre qu'il y a au niveau des plaques de psoriasis des inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines.

ADACHI (1) en 1975 montre que les prostaglandines E<sub>1</sub> et E<sub>2</sub> agissent sur le système de l'adényl-cyclase et que le site d'action est différent du bêta-récepteur membranaire qui constitue le lieu d'action des catécholamines et qui peut être inhibé par les bêta-bloquants.



c/- Rôle des chalones :

Les chalones sont des substances (sans doute de nature polypeptidique) sécrétées par les cellules au cours de la croissance d'un organe bloquant la prolifération des cellules à partir d'une certaine masse de celles-ci. Ces substances règlent donc la taille et le volume des organes. Leur rôle est donc de limiter la synthèse du D.N.A. (163) et le nombre des mitoses. Leur influence est comparable à celle de l'adrénaline, et il est d'ailleurs possible qu'elles manifestent leur action par son intermédiaire et qu'elles mettent en jeu la cascade adényl-cyclase - A.M.P. cyclique ou s'identifient à elle. Au cours du psoriasis les kératinocytes demeurent sensibles aux extraits épidermiques : la prolifération de l'épiderme n'est donc pas due à une insensibilité des cellules cibles aux chalones épidermiques (14). Pour ELGJO, il existerait dans les chalones épidermiques deux inhibiteurs : l'un bloquant les cellules en phase G<sub>2</sub>, l'autre à la fin de la phase G<sub>1</sub> (29). Le premier nécessite la présence d'A.M.P. cyclique pour être actif, le second est sans doute plus indépendant de ce corps mais son action est cependant renforcée par lui (30).

d/- G.M.P. cyclique :

- Le G.M.P. cyclique ou acide 3'-5' guanosine monophosphorique est synthétisé à partir de l'A.G.P. grâce à la guanyl-cyclase sous l'influence de l'acétyl-choline.

- Dans les conditions normales, il s'oppose à l'A.M.P. cyclique et favoriserait donc les mitoses.

- Au cours du psoriasis, le taux de G.M.P. cyclique est augmenté dans l'épiderme (152).



Donc il est bien admis actuellement, surtout depuis les travaux de VOORHEES et DUELL qu'il existe dans le psoriasis une anomalie de la "cascade adényl-cyclase A.M.P. cyclique" entraînant une baisse d'A.M.P. cyclique intra-cellulaire, d'où accélération du turn-over et accumulation de glycogène, et une augmentation du G.M.P. cyclique intra-cellulaire.

Il est à signaler toutefois que tous les auteurs ne sont pas d'accord sur ce point, notamment YOSHIKAWA (173), HARKÖNEN (65) qui montrent qu'il n'y a pas de diminution de l'A.M.P. cyclique dans les plaques de psoriasis.

### III - RAPPEL DES TRAITEMENT ANTERIEURS ET ACTUELS

(81), (144), (6), (88), (150).

Ces traitements sont nombreux, pouvant entraîner des effets secondaires non négligeables et d'efficacité, pour la plupart, discutable.

Ils consistent en applications locales ou en administrations par voie générale. Nous n'envisagerons pas dans ce rappel les traitements faisant intervenir les rayons ultraviolets.

#### 1)- En applications locales :

a/- Décapant : Vaseline salicylée de 3 à 5 %

b/- Réducteurs :

. Chrysarobine ou ses dérivés

[ acide chrysophanique  
[ dithranol (dérivé synthétique)



. Goudron :

- huile de cade (goudron de bois)
- goudrons bitumeux (Ichtyol)
- goudrons de houille (Alphasyl \* en Suisse, Carbodome \*)
- pâte à l'anthraline (préférée actuellement).

Ces traitements sont actifs, mais sales : ils gardent un rôle appréciable mais limité et transitoire.

c/- Dérivés mercuriels :

- Oxyde jaune de mercure
- Précipité blanc
- Turbith minéral

d/- Anti-inflammatoires :

- Corticoïdes fluorés ou non sous pansements occlusifs : ils agissent d'abord par leur action anti-inflammatoire et secondairement ils favorisent la diminution de la prolifération épidermique. Mais à l'arrêt du traitement il existe un phénomène de rebond.

e/- Agents alkylants :

- La moutarde à l'azote (Caryolysine \*) donne de bons résultats, mais dans 20 % des cas elle entraîne des phénomènes d'irritation ou de sensibilisation obligeant l'interruption de ce médicament.

- Lomustine (120) : efficace mais très irritante, d'où son emploi limité actuellement.



- f/- Divers :
- Thiotépa
  - Hydroxyurée
  - 5 Fluoro-uracile (145)
  - A.M.P. cyclique

2)- Traitements généraux :

a/- Traitements antérieurs :

Ils ont tous une activité très discutable :

1°) Métaux :

- A base d'Arsenic (Liquueur de Fowler ou cacoclylate de soude, Psorhanol \* ou cacoclylate de bismuth).  
Ces traitements ne sont plus pratiqués actuellement en raison du risque cancérigène.
- Soufre
- Manganèse
- Cuivre

2°) Vitamines :

- A
- A acide
- D2
- B12
- F
- PP

3°) Antibiotiques :

- Pénicilline
- Tétracycline

4°) Griséofuline

5°) Extraits placentaires : en injection intramusculaires ou en implants.



b/- Traitements actuels (88), (39) :

Ils sont essentiellement constitués par des agents cyto-toxiques :

1)- Agents alkylants :

Ils sont hautement réactifs avec les protéines, le R.N.A. et le D.N.A. . On pense que ces produits agissent en formant une base anormale et un pont entre deux chaînes complémentaires de D.N.A. entraînant la mort cellulaire.

En fait dans le psoriasis ces agents sont surtout utilisés en topiques (Caryolysine, Lomustine).

2)- Antimétabolites :

Ils agissent en empêchant la synthèse du D.N.A., par inhibition d'un métabolite essentiel. Il existe trois sous-classes : les antagonistes de l'acide folique (Méthotrexate), les analogues des bases pyrimidiques (5 fluoro-uracile, Azaribine), les analogues des bases puriques (Azathioprine).

- Méthotrexate : (129), (130), 126).

Il bloque l'action de la dihydrofolate réductase empêchant ainsi la formation de coenzymes nécessaires à la synthèse des purines et donc la synthèse du D.N.A.

Ce produit est employé dans les formes graves, notamment dans le cas de psoriasis pustuleux généralisé et de psoriasis arthropathique, et donne d'assez bons résultats sans toutefois être dénué d'effets secondaires plus ou moins importants comme l'hépatotoxicité (36) (99) (143), phénomène qui est remis en cause actuellement (125). Une étude suggère que les patients atteints de



psoriasis avant un traitement par le Méthotrexate peuvent avoir plus d'anomalies hépatiques qu'une population témoin (139). Deux autres études démontrent qu'avec un traitement intermittent, les risques d'hépatotoxicité sont diminués (159), (22).

Par ailleurs, le Méthotrexate a un effet tératogène possible (dans 30 % des cas si la mère reçoit la drogue dans les trois premiers mois de la grossesse), un effet immunosuppresseur pouvant favoriser des infections diverses à bactéries, virus ou champignons. Il peut entraîner aussi une leucopénie, la formation d'ulcérations buccales, des troubles digestifs à type de nausées, d'atteinte gastro-intestinale.

- Azaribine : (6-Azaauridine triacétate)

Ce produit empêche la synthèse des bases pyrimidiques en inhibant une enzyme : l'orotidylate décarboxylase. Il est éliminé (comme le Méthotrexate) dans les urines d'où une toxicité possible en cas d'insuffisance rénale.

Il a une action efficace dans le traitement du psoriasis (94), mais cette efficacité varie considérablement (27).

Il n'est pas non plus dénué d'effets secondaires tels qu'une diminution de la quantité d'hémoglobine pendant le premier mois du traitement, des effets tératogènes, thrombo-emboliques, neurotoxiques. On a noté un effet antabuse.

- Azathioprine :

Ce produit inhibe la synthèse des bases puriques. Il donne de bons résultats dans 66 % des cas, mais nécessite une ponction biopsie préalable du foie.



### 3)- Produits cytotoxiques naturels :

Ils sont produits par les plantes, les bactéries et les champignons. Leurs mécanismes d'action sont variés.

- Le Méthoxsalène (Furocoumarine) fait partie de notre étude.
- Acide Mycophénolique (75) :

Il interfère avec la synthèse d'une guanosine monophosphate en bloquant deux étapes enzymatiques consécutives. Per os ou par voie parentérale, il se transforme au niveau du foie en un composé inactif qui sera activé au niveau de la peau par une bêta-glucuronidase. Ce produit entraîne des troubles digestifs tels que nausées, vomissements et une asthénie. Il n'y a pas assez de recul pour juger de la toxicité à long terme.

Sur 29 malades traités (75), on a obtenu 14 cas de guérison presque complète, un cas de guérison complète, et une amélioration dans 13 cas. L'action bénéfique se manifeste 8 semaines après le début du traitement et la rechute a lieu environ 4 semaines après l'arrêt.

### 4)- Agents cytotoxiques variés :

- Hydroxyurée :

Ce produit inhibe la synthèse du D.N.A. en bloquant la transformation des ribonucléotides en désoxyribonucléotides par interférence avec la ribonucléoside diphosphate réductase. Il est excrété de façon prédominante dans les urines d'où la possibilité de toxicité en cas d'atteinte rénale ce qui représente le plus grand risque. L'efficacité serait de 50 à 96 % selon les statistiques (98), (82). Il n'y a aucun effet sur les arthropathies.



Les effets secondaires sont à type de troubles hématologiques (leucopénie, anémie), d'effets tératogènes.

L'hydroxyurée est utilisée lorsque les patients ont une mauvaise réponse ou ne tolèrent pas le Méthotrexate. Ce médicament agit moins vite et les rechutes sont plus précoces (dans un délai inférieur à quatre semaines) mais il n'y a pas de toxicité hépatique rapportée.

3)- La crénothérapie et la psychothérapie sont importantes à considérer.

Jusqu'à présent les médicaments les plus actifs étaient les topiques tels que l'Anthraline, le goudron de houille, les dermo-corticoïdes. Les agents cytotoxiques ne seront administrés qu'en cas d'échec des topiques et sous surveillance étroite. Mais la diversité des médicaments montre bien qu'ils sont d'efficacité douteuse ou transitoire.



## Photochimiothérapie

### I - DEFINITION

Le terme de photochimiothérapie a été créé aux Etats-Unis par PARRISH en 1974 (110). Cette méthode thérapeutique est basée sur l'interaction d'une substance photodynamique et de la lumière entraînant des phénomènes de photosensibilisation et de pigmentation efficaces, notamment pour le traitement du vitiligo et du psoriasis.

La méthode qui nous intéresse, utilise les psoralènes comme agents photodynamiques et une source lumineuse émettant spécifiquement le spectre de l'U.V.A.

### II - HISTORIQUE

Le principe de ce traitement faisant intervenir l'action de la lumière et d'une substance photodynamique n'est pas nouveau ; en effet il a été utilisé il y a fort longtemps pour les repigmentations du vitiligo par les Indous de l'ancien système AYURVEDIC de médecine qui avaient extrait le psoralène des grains de PSORALEA CORYLIFOLIA. Dans le livre sacré de l'Inde : ATHARVA VEDA (1400 ans avant J.C. ou plus tôt) et dans beaucoup d'autres anciens manuscrits datant de 200 ans après J.C., le traitement du vitiligo avec la plante vasuchika ou barackee (Psoralea



Corylifolia) est là aussi bien décrit et la nécessité d'irradiation solaire est mentionnée (43).

Dans le système AYURVEDIC de médecine, à la fois un usage local et général de figues (qui contiennent des psoralènes) est recommandé en conjonction avec une exposition solaire.

Dès le XIIIe siècle les Egyptiens utilisent pour le traitement du vitiligo une plante (AMMI MAJUS LINN) qui pousse abondamment sur les bords du Nil.

IBN EL BITAR, au XIIIe siècle, décrit dans son livre célèbre "MOFRADAT EL ADWIYA" le traitement du vitiligo avec les graines de l'AATRILLAL (AMMI MAJUS LINN) et la lumière du soleil (33). La poudre est donnée avec du miel et le patient s'expose au soleil intense pendant une à deux heures jusqu'à ce que la sueur apparaisse. Des complications à type de nausées, vomissements, malaise, asthénie, et parfois coma pour de fortes doses ont été décrites.

Bien que le BERGAPTENE, qui est une furocoumarine (5-Méthoxy-psoralène), ait été isolé des fruits et de l'huile de bergamote il y a plus de 135 ans par KALBRUNNER, l'action biologique des furocoumarines en tant que photosensibilisateurs puissants et agents de stimulation de pigment n'a pas été reconnue avant 1947 quand FAHMY et Coll. (Le Caire) ont isolé trois composés de la poudre des fruits de l'AMMI MAJUS LINN qu'ils ont nommés : ammoïdine (et plus tard xanthotoxine ou 8 méthoxypsoralène), ammidine (8 isoamyl-inoxypsoralène) et majudine (bergaptène ou 5 Méthoxypsoralène).

Par la suite EL MOFTY a utilisé le 8 Méthoxypsoralène (8 MOP) pour traiter le vitiligo avec un succès modéré.



### III - LES RAYONS ULTRAVIOLETS

#### A)- Rappel physique :

##### 1°) Spectres :

##### a/- Spectre solaire :

Il comprend les ondes électromagnétiques qui vont des rayons cosmiques aux ondes radio.

| Ondes courtes   |              |          |              | Ondes longues   |              |             |
|-----------------|--------------|----------|--------------|-----------------|--------------|-------------|
| Rayons cosmiqu. | Rayons Gamma | Rayons X | Ultraviolets | Lumière visible | Infra-rouges | Ondes radio |
|                 |              |          | 200          | 400             | 700          |             |

Les longueurs d'onde sont en général exprimées en nanomètres.

##### b/- Rayons ultraviolets (U.V.)

|        |        |        |
|--------|--------|--------|
| U.V.C. | U.V.B. | U.V.A. |
| 200    | 290    | 320    |
|        |        | 400    |

##### 2°) Sources d'U.V.

Elles utilisent le principe des lampes fluorescentes : une décharge dans un gaz s'accompagne de l'émission de photons utilisés pour activer un corps fluorescent pulvérisé sur la paroi interne de l'enveloppe. La nature de ce corps conditionne le spectre et ses caractéristiques techniques.



### 3°) Dosimétrie :

L'émission de photons est responsable de l'énergie du rayonnement qui s'exprime en Joule (j). Quant à la puissance du rayonnement, elle s'exprime en Watt (W) = Joule par seconde et la radiance en watt par centimètre carré.

La dose d'exposition est l'énergie du rayonnement délivrée par unité de surface donnée, en un temps donné : elle s'exprime en joule/cm<sup>2</sup>.

### B)- Action des U.V. sur la peau :

Les rayons ultraviolets sont responsables au niveau de la peau, d'érythème, de pigmentation et à long terme de cancers cutanés.

#### 1/- U.V. et érythème :

Les U.V.B. dont les longueurs d'onde sont comprises entre 290 et 320 nm, sont responsables de l'érythème cutané. Au moment de l'exposition un érythème peu important apparaît et disparaît 5 à 10 minutes après l'exposition. Puis 2 à 3 heures plus tard un deuxième érythème commence à apparaître, atteint un maximum au bout de 14 à 20 heures et diminue progressivement en 24 à 48 heures.

Cet érythème est dû à une vasodilatation et à une augmentation de la perméabilité vasculaire. En même temps, des cellules, surtout des polynucléaires neutrophiles, apparaissent dans le derme parfois au bout de 30 minutes après l'irradiation et atteignent un nombre maximal en 8 à 24 heures (84). L'épiderme est le siège d'un oedème intercellulaire et les cellules contiennent des



des vacuoles intra-cytoplasmiques. Plus tard les cellules deviennent nécrotiques. La quantité d'altérations est fonction de la dose d'énergie d'irradiation. Sous l'effet des photons la membrane lysosomiale serait détruite (74) entraînant la libération d'enzymes. Cela se produirait à trois niveaux :

- au niveau de l'épiderme les enzymes lysosomiales entraînent une dégénérescence vacuolaire des cellules et à un stade de plus une nécrose cellulaire ;
- au niveau des cellules endothéliales : leur altération par les enzymes provoque une dilatation vasculaire, une augmentation de la perméabilité aux liquides, protéines et cellules ;
- au niveau des mastocytes, il y a libération d'histamine qui augmente la perméabilité vasculaire.

Les U.V.C., dont les longueurs d'onde sont inférieures à 290 nm, émis par le soleil n'atteignent pas la surface de la terre car ils sont absorbés par l'ozone et la vapeur d'eau. Cependant lorsqu'ils sont produits artificiellement ils provoquent l'apparition d'un érythème qui apparaît et disparaît plus rapidement que celui dû aux U.V.B. avec une couleur plus rose.

Les U.V.A. ou U.V. longs dont les longueurs d'onde sont comprises entre 320 et 400 nm, dans les conditions normales ne provoquent pas de modifications notables au niveau de la peau, mais la pré-irradiation de la peau humaine normale avec des quantités adéquates d'U.V.A. entraîne une sensibilité plus grande de cette peau aux propriétés érythématogènes des U.V.B. Les mécanismes biologique et photodynamique de ce phénomène ne sont pas encore connus (164) : il s'agirait d'un phénomène de photo-augmentation (76).



Les résultats sont identiques si les U.V.A. sont donnés avant ou après les U.V.B. . La photoaugmentation pourrait être démontrée après un intervalle de 6 heures entre les doses mais pas après un jour. Elle a été démontrée cliniquement et histologiquement avec deux topiques photosensibilisateurs (goudron de houille et 8 M.O.P.). Mais, d'autres auteurs (172) ont rapporté que le phénomène de photoaugmentation peut être en réalité un phénomène de photoaddition et implique que les effets des U.V.A. et des U.V.B. sur la peau peuvent être les mêmes, les U.V.A. étant mille fois moins érythématogènes que les U.V.B.

On a comparé du point de vue histologique l'érythème produit par les U.V.A. et celui produit par les U.V.B. (165). Les U.V.B. produisent les altérations cutanées décrites ci-dessus alors que les U.V.A. n'entraînent pas d'altérations épidermiques mais simplement des modifications dermiques (présence d'infiltrats plus denses que dans le cas des U.V.B.).

Bien que cliniquement identique, l'érythème produit par les U.V.A. diffère de celui produit par les U.V.B. sur le plan histologique, et on ne peut donc pas parler de phénomène de photoaddition U.V.A - U.V.B.

## 2/- U.V. et pigmentation :

Les U.V.A. (ainsi que la lumière visible) provoquent un assombrissement instantané de la peau (phénomène de MEIROWSKI) qui devient maximal une heure après l'exposition et disparaît complètement en 6 à 24 heures (117).

Le bronzage ou pigmentation retardée est dû aux U.V.B., U.V.A. et à la lumière visible (violet).



La pigmentation secondaire aux U.V.A. est plus intense, dure plus longtemps et nécessite moins d'énergie pour apparaître. Le bronzage survient 48 à 72 heures après l'irradiation, est maximal en 7 jours et peut persister plusieurs mois.

Les U.V. entraînent certains changements caractéristiques sur le plan ultrastructural dans le système mélanocytaire, à la fois au cours de la pigmentation immédiate et de la pigmentation tardive.

Au cours de la pigmentation immédiate, il a été observé les faits suivants :

- les dendrites des mélanocytes se chargent d'épais filaments et de microtubules ;
- augmentation de la DOPA réaction des mélanocytes et augmentation de leurs dendrites ;
- changement marqué du mode de distribution des épais filaments et des microtubules ;
- mouvements des mélanosomes depuis les alentours du noyau jusqu'aux dendrites ;
- diminution importante du nombre des mélanosomes autour du noyau accompagnée d'une augmentation du nombre de mélanosomes transférés des mélanocytes aux kératinocytes ;
- pas d'augmentation évidente du nombre de mélanocytes ;
- pas d'augmentation du nombre ni de la taille des mélanosomes, mais certaine augmentation du degré de mélanisation des mélanosomes ;
- augmentation des invaginations du noyau et augmentation de la taille des nucléoles.



Au cours de la pigmentation tardive il existe :

- Une grande augmentation du nombre de mélanosomes ;
- pas de changement dans la structure interne ni dans la taille des mélanosomes ;
- une augmentation du nombre de mélanosomes transférés dans les kératinocytes ;
- une augmentation du nombre et de la taille des organites des mélanocytes responsables de la synthèse de nouveaux mélanosomes ;
- une invagination marquée du noyau, une augmentation de la taille des nucléoles et du nombre de granules euchromatinien ;
- une distribution diffuse d'épais filaments tout autour du noyau.

### 3/- U.V. et psoriasis :

Le traitement du psoriasis par les U.V. ou photothérapie a été proposé dès 1925 par GOECKERMAN (59) qui a observé que la plupart des malades sont améliorés pendant l'été. Il en conclut donc que le soleil a un effet favorable. Pour augmenter l'action des U.V., GOECKERMAN essaie l'application de goudron de houille qui semble avoir un effet photosensibilisant net.

#### \* Protocole :

- On applique le soir sur la totalité du corps la préparation suivante :

|   |                         |         |
|---|-------------------------|---------|
| [ | goudron de houille brut | 2 à 6 % |
| [ | oxyde de zinc           | 30 g.   |
| [ | paraffine               | 120 g.  |



- Le jour suivant on enlève cette préparation avec de l'huile d'olive et il reste seulement un mince film, suffisant pour laisser une couleur brune à la peau.

- Puis irradiation aux U.V. (lampe à mercure) d'abord à une minute à 75 cm de distance des tubes pour éviter une irritation. Ensuite la dose est graduellement augmentée.

- Après l'irradiation le malade prend un bain avec du savon, et on recommence l'application de goudron quelques heures après.

GOECKERMAN pense qu'il n'est pas nécessaire de provoquer un fort érythème pour l'efficacité du traitement mais d'obtenir graduellement une augmentation de la pigmentation.

Les complications de ce traitement sont rares et bénignes. Elles sont à type de folliculite, irritation et nausées dues aux odeurs désagréables.

En 1931, GOECKERMAN (59) établit des statistiques sur 181 malades. Il obtient de bons résultats pour 178 patients : 50 % sont blanchis en 2 à 3 semaines et les cas sévères en 3 à 4 semaines.

Par la suite beaucoup d'auteurs ont pratiqué cette thérapeutique plus ou moins modifiée et certains ont essayé d'en préciser le mécanisme d'action. En France c'est GRUPPER (64) qui a été l'un des pionniers de l'utilisation du traitement du psoriasis selon la méthode de GOECKERMAN

MASCHKILLEISON et ABRAMOWITSCH, en 1934, (91) préconisent l'utilisation de l'association chrysarobine et U.V. qui donne moins d'irritations et de meilleurs effets.



FOERSTER et SCHWARTZ (49), en 1939, établissent que la photosensibilisation pour le goudron apparaît pour des longueurs d'onde comprises entre 330 et 550 nm.

EPSTEIN (37), en 1947, observe que les U.V. seuls ne donnent pas de résultats favorables chez 9 sujets.

ELLIS (31), en 1948, utilise une liqueur de carbone non diluée à la place du goudron de houille. Il n'a pas pu montrer un effet supplémentaire avec les U.V. comme avec le goudron.

FRANCK en 1949 (32) n'a pu démontrer une photosensibilisation dans les conditions recommandées par GOECKERMAN pour son traitement.

INGRAM en 1953 (72) préconise l'adjonction de dithranol au traitement de GOECKERMAN.

CHURCH en 1958 (15) ajoute du mercure ammoniacal au goudron de houille sous pansements puis le patient prend un bain de goudron de houille suivi de l'irradiation aux U.V. Seulement 4 à 6 % des sujets, sur 260, ne réagissent pas à ce traitement.

MAC KENNA (89), en 1959, modifie la méthode de GOECKERMAN en utilisant la pâte B.P.C. qui contient 4 à 10 % de goudron de houille. Le bain avec du savon et de l'eau est remplacé par un bain de goudron.

EVERETT et MILLER (38), en 1961, indiquent que les longueurs d'onde nécessaires pour la photosensibilisation d'un goudron sont comprises entre 350 et 400 nm et que ces longueurs d'onde représentent seulement une petite portion de celles délivrées par la lampe à mercure.



ROSSI - SOFFAR (134), en 1965, utilise une préparation avec 10 % de goudron de houille. L'irradiation aux U.V. est faite après un bain de goudron. La moyenne de durée du traitement est de 21 à 46 jours pour 88 patients. Les résultats sont les mêmes que ceux obtenus avec le chrysarobine.

BOWERS en 1966 (11) conclut que le Dithranol et les U.V. ont chacun, pris isolément, un effet identique, mais que leur combinaison est encore plus efficace. Il montre que la longueur d'onde efficace est inférieure à 320 nm.

PERRY en 1968 (122) utilise, associé aux U.V., du goudron de bois ou Ichtyol. Dans une série de 118 malades, 53 ont obtenu une amélioration de 86 à 95 %, pour un séjour moyen de 19 jours. La moyenne de durée de rémission est de 1,75 année, alors qu'auparavant chez les mêmes malades elle était de 0,5 an.

IPPEN (73), en 1966-1967) démontre que les U.V.B. (280-315 nm) sont la partie active du spectre pour le psoriasis. Leur mode d'action sur l'épiderme paraît être à peu près le même que celui des dérivés anthracéniques.

Pour HOGSON (66), en 1972, les réactions microscopiques et macroscopiques de la peau de sujets non psoriasiques et celles de la peau de psoriasiques cliniquement normale ne montrent pas de différences importantes quant à la réaction aux U.V.

STERN (140), en 1974, dans une étude portant sur 6 patients compare l'action des différentes longueurs d'onde des U.V. Il en conclut que chaque longueur d'onde prise individuellement n'induit pas de réponse clinique ni histologique. Cependant en utilisant l'association U.V.A. et U.V.B. dans des proportions identiques à celles du soleil, un effet bénéfique est noté tant sur le plan clinique qu'histologique. Sur le plan clinique on



voit des zones de blanchiment correspondant aux points d'irradiation, et sur le plan histologique une diminution de l'acanthose, de la parakératose et des microabcès de MUNRO SABOURAUD.

On n'a pas observé de réponses bénéfiques chez les sujets dont les troubles sont exacerbés pendant l'été.

MILYAVSKY en 1975 (95) dans une étude portant sur 37 malades, 25 étant traités par la lumière solaire et 12 par les U.V., montre que la lumière solaire est plus active que l'irradiation U.V.

FISCHER en 1976 (41), dans une étude portant sur 23 patients atteints de psoriasis sévère, met en évidence l'action de ces différentes longueurs d'onde de la lumière ultraviolette sur les plaques de psoriasis en étudiant minutieusement le blanchiment, la pigmentation et l'irritation. Un blanchiment du psoriasis est obtenu avec une longueur d'onde de 313 nm. Mais la lumière à 334, 365 et 405 nm n'a pas blanchi les lésions, même à des doses élevées (30 j/cm<sup>2</sup>). Un retard prononcé de la pigmentation survient avec les longueurs d'onde à 313, 334 et 365 nm mais pas à 405 nm, donc il n'y a pas de corrélations entre les propriétés blanchissantes des U.V. et l'effet pigmentogène.

En ISRAEL, sur les rivages de la Mer Morte (135) il existe un centre international du traitement du psoriasis. A cet endroit le rayonnement solaire est constitué seulement d'U.V.A. avec en plus de possibles agents photosensibilisants contenus dans l'eau. Sur 577 psoriasiques sévères, au bout de 4 semaines 26 % étaient blanchis, 68 % améliorés et 6 % inchangés. Il faut noter l'importance du facteur psychologique (moins de stress) et le prix de revient moindre.



#### 4/- U.V. et cancers cutanés :

Ce paragraphe sera développé ultérieurement.

### IV - LES PSORALENES

Les psoralènes sont des agents pharmacologiques trouvés dans de nombreuses plantes et utilisés depuis des siècles.

#### A)- Structure :

Ce sont des isomères des furocoumarines qui appartiennent à un groupe de composés hétérocycliques considérés comme les dérivés de la coumarine.

On a isolé plus de 30 furocoumarines à partir de sources naturelles. Parmi elles : le psoralène pur, le 8 méthoxypsoralène (Xanthotoxine ou Méthoxsalène) et le 5 méthoxypsoralène (Bergaptène) ont une action photosensibilisante et induisent une pigmentation cutanée. On les retrouve entre autres dans les familles de plantes suivantes (114) : Umbellifères (persil, céleri), Ammi Majus Linn, Rutacées (fruits de la bergamote, citron, clous de girofle), légumineuses (psoralea corylifolia, xanthoxylum flavum), Moracées (figues).

En 1960, on a synthétisé le 4'5'8 Triméthyl psoralène (T.M.P. ou Trioxsalène).

#### B)- Métabolisme :

PATHAK et Coll. en 1974 (118) ont étudié le métabolisme du psoralène pur, du T.M.P. chez des souris albinos. Les analyses d'urine, de sang, des fécès, de la peau et des viscères à 2, 4, 6,



8, 12, 24 et 48 heures après une administration orale et parentérale de psoralène pur et de T.M.P. marqués ont montré :

- que les taux sanguins et cutanés sont maxima entre 2 et 4 heures après l'administration ;

- que plus de 70 % de psoralène et 88 % de T.M.P. sont excrétés dans les urines au bout de 8 heures, et plus de 90 % au bout de 12 heures.

Des résultats similaires ont été obtenus chez l'homme : les psoralènes comme le T.M.P., le 8 M.O.P. et le psoralène pur sont rapidement catabolisés dans le foie : les systèmes enzymatiques microsomaux du réticulum endoplasmique hépatique comprenant des oxydases à fonction mixte sont activés et entraînent la biotransformation des psoralènes administrés per os. Ensuite les métabolites sont excrétés sous 3 ou 4 formes possibles dans les urines (dérivés glycuco-conjugués ou hydroxylés, ou acide furo-coumarinique).

Comme chez la souris et le cobaye, le taux de psoralènes chez l'homme est maximal entre 2 et 3 heures après la prise orale et près de 90 % de la dose administrée sont excrétés en 8 à 12 heures.

Quant au 8 M.O.P. appliqué localement sa pharmacocinétique est différente. Le maximum de concentration épidermique du 8 M.O.P. est achevé après 100 à 300 minutes. Plus tard cette concentration épidermique diminue et on observe une accumulation dans la graisse sous-cutanée. 19 % du 8 M.O.P. sont éliminés sous forme de métabolites dans les urines et 3,7 % dans les fécès. La peau elle-même ne forme pas de métabolites détectables.



V - ASSOCIATION PSORALENES - U.V.A. (P.U.V.A.)

Cette association psoralènes-U.V.A. est responsable d'une photosensibilisation cutanée, c'est-à-dire d'une réactivité anormale à la lumière se traduisant essentiellement par une augmentation de l'érythème et de la pigmentation.

Seuls les composés ayant une structure linéaire tricyclique semblable à celle du psoralène sont des photosensibilisateurs puissants.

La réaction de photosensibilisation se produit lorsqu'une molécule (psoralène) est capable d'absorber l'énergie liée aux photons et d'entraîner une réaction biologique.

PATHAK et FITZPATRICK (112), en 1959, montrent que l'application locale ou l'administration orale de psoralène peut entraîner un érythème et une pigmentation chez l'animal et chez l'homme avec des sources lumineuses artificielles (320 à 390 nm) ainsi qu'avec la lumière du soleil qui passe à travers les vitres.

Une administration per os de psoralènes à doses importantes suivie plus tard d'une exposition au soleil ou aux U.V., entraîne une augmentation de la réponse érythémale. Par contre, de plus petites doses combinées à des irradiations progressives peuvent augmenter la tolérance de la peau aux coups de soleil (3).

Donc les psoralènes per os peuvent agir comme photosensibilisants mais aussi comme photoprotecteurs (71). La photoprotection semble due à l'augmentation de la pigmentation mélanique et à l'augmentation d'épaisseur de la couche cornée qui provoquent une diminution de la pénétration épidermique des U.V. (FITZPATRICK et Coll., 1955 [42]).



BECKER (8), en 1960, montre que la peau devient photosensible une heure après l'ingestion de psoralène. Le pic est maximal au bout de 2 heures et diminue progressivement en 8 heures. Des administrations de petites doses de 8 M.O.P. (20 mg) suivies d'une exposition prolongée au soleil peut produire les mêmes modifications cutanées que des grosses doses de 8 M.O.P. et des courtes expositions solaires.

En France, en 1967, ODDOZE et Coll. (106) utilisent l'association méladinine per os et rayons U.V. dans le traitement du psoriasis, mais ils n'ont pu poursuivre leurs efforts, ne disposant pas d'une source adéquate.

#### 1/- Spectres d'absorption et d'action :

##### a)- Spectres d'absorption :

Les spectres d'absorption des furocoumarines actives biologiquement telles que le psoralène, le 8 M.O.P., le T.M.P. sont rangés entre 210 et 330 nm. Pour le 8 M.O.P., ils sont à 217, 248 et 303 nm.

On pourrait s'attendre à ce que les longueurs d'onde qui sont inférieures à 320 nm aient les effets photosensibilisants les plus importants, en fait cela est réservé aux longueurs d'onde supérieures à 320 nm.

##### b)- Spectre d'action :

Le spectre d'action du 8 M.O.P. responsable de la photosensibilisation cutanée a été rapportée par BUCK en 1960 (12) et PATHAK en 1961 (113) : il se situe entre 340 et 380 nm avec un maximum d'efficacité à 360 nm. La molécule de psoralène sous



l'effet des U.V. est photoexcitée et passe à l'état "triplet" qui joue un rôle majeur dans le transfert d'énergie et l'initiation de la photosensibilisation biologique.

## 2/- Mécanismes d'action :

Ils sont encore au stade d'hypothèses.

### a/ In vitro :

#### 1°)- Systèmes biologiques :

Les furocoumarines ajoutées à des cultures de bactéries qui sont ensuite irradiées par des rayons U.V. entraînent la mort de ces bactéries (79), (51). Elles peuvent entraîner aussi la formation de mutants dans les cultures de bactéries, l'inactivation de virus à D.N.A. (20), (100), l'inhibition de la capacité de transmettre la formation de cellules tumorales (103), (105).

Actuellement les effets biologiques produits par l'association furocoumarines et U.V. paraissent être dus à l'altération du D.N.A. La première mise en évidence a eu lieu en 1965 (101).

#### 2°)- Mise en évidence des photoliaissons :

Les sites réactifs des acides nucléiques sont les bases pyrimidiques : il y a formation d'une cyclo-addition en C4 formant un nouvel anneau cyclobutane. Les bases pyrimidiques (thymine, cytosine, uracile) réagissent toujours avec leur double liaison en 5-6, alors que les psoralènes peuvent réagir avec leur double liaison en 3-4 ou avec celle en 4'-5' : deux types de photoaddition ont donc été obtenus (102), (80) "liaisons monofonctionnelles".



Mais en plus, le psoralène peut réagir à la fois par ses deux doubles liaisons avec deux bases pyrimidiques appartenant à 2 chaînes différentes de D.N.A. natif (liaisons bifonctionnelles), ceci étant d'une grande importance dans la détermination des effets photobiologiques (24), (18), 19).

Le psoralène peut aussi se lier au R.N.A.

b/- In vivo :

On a montré que les photoréactions des psoralènes avec le D.N.A. sont les mêmes in vivo qu'in vitro (116), (25).

Le rapport entre les photoréactions des psoralènes avec le D.N.A. et la photosensibilisation cutanée est montré par l'analogie entre le spectre d'action nécessaire à la photoréaction et celui nécessaire à la production de l'érythème sur la peau humaine ou du cobaye.

Le spectre d'action nécessaire à la photoréaction du 8 M.O.P. avec le D.N.A. natif montre que seuls les U.V. longs sont efficaces (23). Les mêmes radiations se sont révélées les plus efficaces pour produire un érythème cutané (113), (109).

Par ailleurs on a montré que le R.N.A. aussi bien que le D.N.A. pouvait se combiner avec les psoralènes photosensibilisants (116).

Donc les psoralènes photoexcités, notamment le 8 M.O.P., entraînent la formation d'un composé stable avec le D.N.A. natif empêchant sa replication et un trouble de la transcription suivi d'une diminution de la synthèse des protéines (96).



3/- Effets de la photosensibilisation :

a)- Erythème :

Cet érythème peut être très intense. Il diffère de l'érythème produit par le soleil ou les U.V.B. par certains points :

|                                | Début   | Pic                                                         | Durée                                                                                                          |
|--------------------------------|---------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| U.V.B.                         | 8-12 h  | 18-24 h                                                     | 24-48 h                                                                                                        |
|                                |         |                                                             | <div><div>2-3 x MED <sup>[1]</sup> -- 2+</div><div>4-10 x MED --- 3+</div><div>&gt;10 x MED --- 4+</div></div> |
| Photo-chimio-thérapie à U.V.A. | 24-36 h | 36-48 h<br>parfois 96h<br>dans les<br>réactions<br>intenses | Peut<br>durer 1<br>semaine                                                                                     |
|                                |         |                                                             | <div><div>2-3 x MPD <sup>[2]</sup> -- 3+ à 4+</div><div>4 x MPD --- 4+</div></div>                             |

[1] MED : ou dose érythémale minimale, définie comme étant la quantité minimale d'U.V.B. nécessaire à la production d'un érythème du 1er degré 24 heures après une exposition aux U.V.

[2] MPD : dose phototoxique minimale définie comme étant la quantité minimale d'U.V.A. nécessaire à la production d'un érythème du premier degré 24 heures après une exposition aux U.V.A. chez un patient qui a ingéré une dose donnée de psoralènes 2 heures avant l'exposition aux U.V.A.

Ainsi l'érythème produit par les U.V.A. apparaît plus tard et dure plus longtemps que celui produit par les U.V.B. C'est



pour cette raison que les séances de P.U.V.A. n'ont pas lieu deux jours d'affilée pour éviter l'apparition de brûlures à cause des effets érythémateux cumulatifs.

b)- Induction de la pigmentation :

L'association psoralène et U.V.A. entraîne une augmentation de la capacité de la peau à pigmenter. Ceci a été observé après plusieurs travaux (42), (3), (71).

Des patients qui étaient incapables d'obtenir une pigmentation protectrice et qui brûlaient facilement ont été capables de pigmenter après ingestion quotidienne de 10 mg de 8 M.O.P. pendant 2 à 6 mois (3).

Cette pigmentation apparaît 3 à 6 jours après l'exposition aux U.V., le pic étant au 7ème jour, dure plus longtemps que la pigmentation due aux U.V.B. (au-delà de 3 mois), est uniforme et comparable sur le plan cosmétologique.

Sur le plan histologique IMBRIE (71) démontre l'augmentation du contenu de la peau en mélanine. BECKER (7) montre que la couche cornée est anormalement épaissie avec des cellules très adhérentes. Les cellules basales contiennent une grande quantité de mélanine. Il en conclut que la pigmentation semble due à la rétention de mélanine plutôt qu'à une surproduction puisqu'une couche cornée adhérente retient plus la mélanine qu'une couche cornée normale. Il ajoute que la production de pigment paraît être en corrélation directe avec l'inflammation produite : plus l'inflammation est grande, plus la production de pigment est grande.

PATHAK, SZABO' et EL MOFTY (115) démontrent que l'hyperpigmentation est due à :



- Une augmentation du nombre de mélanocytes fonctionnels, une hypertrophie des mélanocytes et une augmentation de l'arborisation des dendrites mélanocytaires.
- Une formation accrue des mélanosomes à l'intérieur des mélanocytes.
- Une augmentation de l'activité de la tyrosinase avec comme conséquence une augmentation de la formation de mélanine à l'intérieur des mélanosomes.
- Une augmentation du transfert des mélanosomes vers les kératinocytes qui prolifèrent.
- Une augmentation de la taille des mélanosomes accompagnée de modifications du mode de distribution des mélanosomes chez les blancs qui s'isolent les uns des autres contrairement à ceux de la peau non exposée.

#### 4/- Photosensibilisation et divisions cellulaires :

La suppression des divisions cellulaires spécialement à cause des ponts formés entre le 8 M.O.P. et les chaînons de D.N.A. entraînant l'inhibition de la synthèse du D.N.A., a suggéré que l'association 8 M.O.P. et U.V. longs pouvait être utile dans le traitement du psoriasis qui est une maladie où la prolifération cellulaire épidermique est importante et rapide.

Actuellement on pense que l'association psoralène - U.V.A. interfère avec le métabolisme des prostaglandines qui serait perturbé au cours du psoriasis (85).



Sur le plan macroscopique cet effet se traduit par un affaïssement de l'hyperkératose qui persiste encore à la périphérie de la plaque puis sa disparition totale, la plaque est alors lisse au toucher. L'emplacement de la plaque est encore visible à cause du retard de pigmentation. Puis rapidement la pigmentation devient identique à celle de la peau normale, mais parfois elle peut être plus accentuée.



## Matériel & Méthode

### I - MATERIEL

Nous avons utilisé pour cette étude la cabine d'irradiation DIXERAY mise au point dans notre Service.

Cette cabine comporte 84 lampes PHILIPS émettant spécifiquement dans l'U.V.A. avec un pic autour de 365 nanomètres.

- 42 lampes sont des TL 0,9 (20 Watts) d'une longueur de 60 cm.
- 42 lampes sont des TL 0,9 (40 Watts) d'une longueur de 120 cm.

La hauteur totale de la zone d'irradiation est donc de 1,80 cm. L'intervalle entre 2 lampes contiguës (5,5 cm) est revêtu d'un réflecteur en aluminium poli de façon à augmenter l'énergie émise. La radiance de ce système à 50 cm de la source est de 4 à 4,5 milliwatt/cm<sup>2</sup>. L'énergie émise est telle que les durées d'exposition sont relativement courtes (par exemple 17 à 20 minutes par séance pour la plupart des cas en fin de traitement).

Une cellule contrôle en permanence l'énergie émise par les lampes et une table de conversion permet de déterminer instantanément les temps d'irradiation en fonction de l'énergie désirée. La durée de fonctionnement des tubes est comptabilisée sur un cadran totalisateur.

Un système de ventilation permet de maintenir une température supportable à l'intérieur de la cabine.



De manipulation extrêmement simple, cet appareillage présente une sécurité absolue puisqu'il est possible d'arrêter immédiatement l'irradiation en cas de nécessité.

## II - PROTOCOLE

Le 8 M.O.P. est absorbé 2 heures avant l'irradiation. En effet, il a été montré qu'après ingestion de 8 Méthoxypsoralène, la sensibilité d'un sujet aux U.V.A. devient maximale entre la deuxième et la troisième heure et décroît progressivement pour s'annuler 8 à 9 heures plus tard.

Il s'en suit qu'en période d'ensoleillement important, les malades ambulatoires doivent se protéger contre la lumière solaire (vêtements appropriés, lunettes noires).

La posologie du 8 M.O.P. est fonction du poids du sujet (voir tableau I ci-dessous).

Tableau I

| Poids (kg) | 8 MOP (mg) | Nombre de comprimés |
|------------|------------|---------------------|
| 25         | 10         | 1                   |
| 25 - 45    | 20         | 2                   |
| 46 - 60    | 30         | 3                   |
| 61 - 75    | 40         | 4                   |
| 76 - 90    | 50         | 5                   |
| 90 et plus | 60         | 6                   |

Posologie du 8 MOP



Les doses d'U.V.A. initiales exprimées en Joules/cm<sup>2</sup> sont calculées en fonction du type de peau (Tableau II).

Tableau II

Dose initiale d'U.V.A. en fonction du type de peau

| Type de peau |                                                                         | Dose initiale<br>(joules/cm <sup>2</sup> ) |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| I            | Coup de soleil constant, jamais suivi de pigmentation.                  | 1                                          |
| II           | Coup de soleil constant, parfois suivi de pigmentation.                 | 2                                          |
| III          | Coup de soleil fréquent, pigmentation constante.                        | 3                                          |
| IV           | Absence totale de coup de soleil, pigmentation constante                | 4                                          |
| V            | Sujets modérément pigmentés (méditerranéens bruns, asiatiques, arabes). | 5                                          |
| VI           | Race Noire                                                              |                                            |

Le type de peau est déterminé en fonction de ses réponses érythémales et pigmentaires à la lumière solaire selon la classification proposée par FITZPATRICK (47).

Le traitement se déroule en 2 phases :



- Une phase d'attaque où le traitement est poursuivi de manière intensive jusqu'au blanchiment
- et une phase d'entretien au cours de laquelle le nombre de séances d'irradiation est progressivement réduit.

Pour le traitement d'attaque 2 schémas thérapeutiques différents ont été utilisés :

- \* SCHEMA A : 53 malades (26 femmes, 27 hommes) ont été traités à raison de 5 séances par semaine (du lundi au vendredi) avec un arrêt de 2 jours avant la reprise des irradiations. Les doses étaient alors augmentées progressivement de 0,5 joules/cm<sup>2</sup> par séance soit un total de 2,5 Joules/cm<sup>2</sup> par semaine.
- \* SCHEMA B : 47 malades (26 femmes, 21 hommes) ont été irradiés à raison de 3 séances par semaine avec 48 heures de repos entre chaque séance. L'énergie était augmentée de 1 joule/cm<sup>2</sup> à la première et troisième exposition chaque semaine (soit par exemple en commençant à 3 Joules pour une peau type III : 3. 3. 4. 5. 5. 6. 7. 7. ... Joules aux séances successives).

Le traitement d'entretien débute dès que le blanchiment est obtenu. Le nombre des séances est progressivement réduit à 2 puis à 1 par semaine, voire moins puisque nous avons pu maintenir quelques malades à une séance tous les 15 jours.

La dose d'irradiation utilisée au cours du traitement d'entretien est la dernière dose du traitement d'attaque qui a permis d'obtenir le blanchiment.

Ce schéma théorique est modifié chaque fois qu'une réaction phototoxique survient. La constatation d'une brûlure ou d'un érythème marqué impose une interruption des irradiations.



### III - MALADES ETUDIES

100 psoriasiques traités de Juin 1975 à Février 1977 ont été inclus dans cette étude.

Il s'agit de 51 femmes et 49 hommes âgés de 4 à 72 ans, dont 99 sont de race blanche et un de race noire.

Le tableau III résume la répartition des malades en fonction du type de peau

Tableau III

Répartition des malades  
(en fonction du type de peau)

| Type de peau | Nbre de malades |
|--------------|-----------------|
| I            | 0               |
| II           | 1               |
| III          | 87              |
| IV           | 11              |
| V            | 0               |
| VI           | 1               |

- L'ancienneté du psoriasis varie de 1 mois à 56 ans.
- L'étendue du psoriasis chiffrée en pourcentage de la surface corporelle se répartit de la manière suivante :

45 sujets ont une atteinte supérieure à 50 %, 29 entre 20 et 50 % et 26 inférieure à 20 %. Les extrêmes vont de 5 à 90 % avec une moyenne de 45 %.

La grande majorité des malades sont des psoriasis en plaques ou en gouttes (Tableau IV page suivante).



Tableau IV

Répartition des malades

(en fonction du type clinique de Psoriasis)

| Type de psoriasis | Nbre de malades |
|-------------------|-----------------|
| En plaques        | 87              |
| En gouttes        | 12              |
| Pustuleux         | 1               |
| Erythrodermique   | 0               |

La grossesse et la cataracte ont été considérées comme des contre-indications.

La plupart des malades étudiés ont reçu de multiples traitements locaux (dermocorticoïdes, caryolysine) ou généraux (arsenic, méthotrexate) au cours des mois précédents la photochimiothérapie. Tous ces traitements ont été arrêtés un mois avant le début de l'étude. Afin d'éviter tout accident de photosensibilisation, nous avons conseillé l'exclusion de toute autre thérapeutique réputée photosensibilisante.



## Résultats

### I - EVALUATION DES RESULTATS

La réponse clinique a été évaluée de la manière suivante :

- blanchiment (100 %)
- affaïssement total des plaques avec persistance d'un discret érythème et disparition de la desquamation (80-100 %)
- affaïssement partiel des plaques avec diminution de la desquamation et de l'érythème (< 80 %)
- aucune modification
- aggravation.

### II - TRAITEMENT D'ATTAQUE

#### 1)- Résultats globaux :

Le tableau V résume les résultats globaux du traitement (Schéma A + Schéma B).

Tableau V

Résultats du traitement d'attaque

| Schéma A + Schéma B = 100 malades |      |
|-----------------------------------|------|
| Blanchiment complet (100 %) :     | 75 % |
| Amélioration (80-100 %) :         | 15 % |
| Amélioration (< 80 %) :           | 6 %  |
| Pas de Changement :               | 3 %  |
| Psoriasis aggravé :               | 1 %  |



2)- Selon le schéma utilisé :

Parmi les 53 malades traités selon le schéma A, 86,7 % ont eu un résultat supérieur ou égal à 80 % et 67,9 % ont été blanchis (Tableau VI)

Tableau VI

Résultats du traitement d'attaque

| Résultats                   | Nbre de malades | %      |
|-----------------------------|-----------------|--------|
| Blanchiment complet (100 %) | 36              | 67,9 % |
| Amélioration (80 - 100 %)   | 10              | 18,8 % |
| Amélioration (< 80 %)       | 3               | 5,7 %  |
| Pas de changement           | 3               | 5,7 %  |
| Psoriasis aggravé           | 1               | 1,8 %  |

Dans le groupe B, 93,6 % ont eu un résultat supérieur ou égal à 80 % et 83 % ont été blanchis (Tableau VII ci-dessous). 36 malades sur les 47 malades de ce groupe ont suivi le protocole théorique sans modifications.

Tableau VII

Résultats du traitement d'attaque (Schéma B)

| Résultats                   | Nbre de malades | %      |
|-----------------------------|-----------------|--------|
| Blanchiment complet (100 %) | 39              | 83,0 % |
| Amélioration (80 - 100 %)   | 5               | 10,6 % |
| Amélioration (< 80 %)       | 3               | 6,3    |
| Pas de changement           | 0               |        |
| Psoriasis aggravé           | 0               |        |



Le nombre de séances d'irradiations nécessaires pour obtenir le blanchiment est sensiblement le même dans le groupe A et dans le groupe B (Tableau VIII)

Tableau VIII

Nombre d'irradiations nécessaires au blanchiment

|              |   |            |         |                       |
|--------------|---|------------|---------|-----------------------|
| Schéma A + B | : | 16 séances | $\pm 5$ |                       |
| Schéma A     |   | 15         | "       | $\pm 4$ soit 21 jours |
| Schéma B     |   | 16         | "       | $\pm 5$ soit 35 jours |

3)- Selon le type de psoriasis :

Le tableau IX montre la répartition des résultats en fonction du type clinique du psoriasis.

Tableau IX

Résultats du traitement d'attaque

(en fonction du type clinique de Psoriasis)

| Type de Psoriasis | Nbre de malades | Nbre de malades blanchis | Nbre de séances |
|-------------------|-----------------|--------------------------|-----------------|
| En plaques        | 87              | 75 (86,2 %)              | $16 \pm 5$      |
| En gouttes        | 12              | 10 (83,3 %)              | $16 \pm 6$      |
| Pustuleux         | 1               | 1                        | 5               |

4)- Selon le type de peau :

Bien que la majorité de nos malades appartienne au type III, il est important d'envisager les résultats en fonction du type de peau (Tableau X page suivante).



Tableau X

Résultats du traitement d'attaque  
(en fonction du type de peau)

| Type de peau | Nbre de malades | Nbre de malades blanchis | Nbre de séances |
|--------------|-----------------|--------------------------|-----------------|
| I            | 0               |                          |                 |
| II           | 1               | 1                        | 10              |
| III          | 87              | 63 (72,4 %)              | 16 ± 5          |
| IV           | 11              | 8                        | 18 ± 7          |
| V            | 0               |                          |                 |
| VI           | 1               | 0                        |                 |

5)- Selon les modalités du traitement antérieur :

Il est pratiquement impossible d'individualiser un groupe de malades traités par les dermocorticoïdes puisque tous ceux que nous avons traités par photochimiothérapie avaient reçu précédemment une telle thérapeutique. Par contre, quelques malades seulement ont eu un traitement antérieur par méthotrexate ou par caryolysine locale (Tableau XI).

Tableau XI

Résultats du traitement d'attaque  
(Influence d'un traitement antiméitotique antérieur)

| Type traitem. antérieur | Nbre de malades | Nbre de malades blanchis | Nbre de séances |
|-------------------------|-----------------|--------------------------|-----------------|
| Méthotrexate            | 9               | 3                        | 14 ± 3          |
| Caryolysine locale      | 20              | 19                       | 17 ± 5          |

Tableau /III

Effets secondaires

| Effets<br>Secondaires            | Schéma A |        | Schéma B |        |
|----------------------------------|----------|--------|----------|--------|
|                                  |          |        |          |        |
| Erythème                         | 10       | 15,6 % | 7        | 12,8 % |
| Exfolure                         | 4        | 7,3 %  | 3        | 4,3 %  |
| Nausées<br>Vomissements          | 11       | 20,7 % | 10       | 17,8 % |
| Vertiges                         | 2        | 3,6 %  | 2        | 4,3 %  |
| Prurit                           | 3        | 5,7 %  | 0        | 17,0 % |
| Hyperpigmentation<br>des plaques | 1        | 1,9 %  | 4        | 8,5 %  |
| Erythrodermie                    | 1        | 1,9 %  | 0        | 0      |
| Céphalées                        | 2        | 3,6 %  | 1        | 2,1 %  |
| H.I.A.                           | 0        | 0      | 1        | 2,1 %  |

6)- Selon l'influence du soleil (Tableau XII)

Tableau XII

Résultats du traitement d'attaque  
(en raison de l'influence du soleil  
noté antérieurement par le malade)

|                                                    | Amélioration<br>antérieure<br>au soleil | Aggravation<br>ou absence de<br>modifications<br>au soleil |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Nombre de malades                                  | 58                                      | 14                                                         |
| Blanchiment                                        | 49                                      | 9                                                          |
| nbre<br>%                                          | 84                                      | 64                                                         |
| Nombre de séances<br>nécessaires au<br>blanchiment | 16 $\pm$ 4                              | 23 $\pm$ 8                                                 |

7)- Effets secondaires (Tableau XIII ci-contre)

Ils apparaissent dans la majorité des cas au cours du traitement d'attaque.

Malgré nos conseils, 2 malades avaient continué à prendre des médicaments photosensibilisants (salidiurétiques) et ont présenté une toxidermie bulleuse très localisée sans conséquence sur le plan général.



### III - TRAITEMENT D'ENTRETIEN

Sur l'ensemble des deux groupes, 17,5 % des malades ont présenté une rechute pendant le traitement d'entretien (Tableau XIV)

Tableau XIV

Résultats du traitement d'entretien  
(Schéma A + Schéma B)

| Nombre de malades | Nombre de séances | Nombre de rechutes |
|-------------------|-------------------|--------------------|
| 36                | 2 par semaine     | 8 (12,5 %)         |
| 20                | 1 " "             | 3 (5 %)            |
| 4                 | 1 " "             | 0                  |

- Sur les 53 malades traités selon le schéma A, 38 ont eu un traitement d'entretien.
- 15 ont été perdus de vue à la fin du traitement d'attaque, se considérant comme guéris définitivement.
- 22 malades sur 38 ont arrêté en cours du traitement d'entretien. Les motifs de l'arrêt sont résumés dans le tableau XV).

Tableau XV

Traitement d'entretien - Motifs d'arrêt

| Motifs d'arrêt                       | Nombre |
|--------------------------------------|--------|
| Eloignement - raison professionnelle | 17     |
| Intolérance à la Méladinine          | 2      |
| Troubles psychiques                  | 1      |
| Maladie intercurrente                | 1      |
| Se considère comme guéri             | 1      |



- Parmi les 17 qui ont arrêté pour des motifs professionnels, 11 ont eu moins de 10 séances et 6 plus de 30 séances en traitement d'entretien.

- Nous avons pu obtenir des informations concernant 13 des malades qui ont arrêté leur traitement d'entretien et il est intéressant de noter que 3 ont rechuté après un arrêt moyen de 5 mois (2 à 8 mois) et 8 maintiennent leur guérison au bout de 4 mois (en moyenne 3 à 6 mois).

- 16 patients sont actuellement en traitement d'entretien (Tableau XVI), 13 patients restent blanchis sous traitement d'entretien avec un recul de  $5 \pm 3$  mois.

Tableau XVI

Résultats du traitement d'entretien  
(Schéma A)

| Nombre de malades | Nombre de séances | Nombre de rechutes |
|-------------------|-------------------|--------------------|
| 8                 | 2 par semaine     | 1                  |
| 5                 | 1 " "             | 2                  |
| 3                 | 1 " 2 "           | 0                  |

- 3 sur 47 malades traités selon le schéma B ont arrêté leur traitement d'entretien. 2 se considérant comme guéris définitivement, le troisième ayant eu un accident tout à fait indépendant de la photochimiothérapie.

- 44 patients sont actuellement en traitement d'entretien (Tableau XVII ci-après).



Tableau XVII

Résultats du traitement d'entretien

(Schéma B)

| Nombre de<br>malades | Nombre de<br>séances | Nombre de<br>rechutes |
|----------------------|----------------------|-----------------------|
| 28                   | 2 par semaine        | 7                     |
| 15                   | 1 " "                | 1                     |
| 1                    | 1 " 15 jours         | 0                     |

La moyenne de durée du traitement d'entretien est de 50 jours  $\pm$  15. 33 malades (82 %) restant blanchis 50 jours après le début du traitement d'entretien.



## Commentaires

L'efficacité de la méthode est indiscutable, puisque sur l'ensemble des 100 malades traités, 90 % ont eu une amélioration supérieure à 80 % et 75 % ont été blanchis. Si l'on ne considère que le groupe des malades ayant été traités selon le schéma B (3 séances par semaine), près de 94 % ont eu un résultat supérieur à 80 % et 83 % ont été blanchis. Ces résultats sont tout à fait comparables à ceux qui ont été obtenus aux Etats-Unis (48) (110) et en Autriche (167) (170) (92). En effet, plus de 1.300 malades ayant un psoriasis sévère ont été traités dès 1974 ; les résultats de ce traitement demeurent encourageants. Plus de 90 % des patients ont été blanchis à plus de 95 % en moins de 30 séances ; plus de 75 % des malades en traitement d'entretien restent blanchis. Il existe 2 à 3 % d'échecs. A l'arrêt du traitement on n'a pas observé de phénomène de rebond du psoriasis.

En Suède (141), une étude en 1975 portant sur 40 malades montre que 60 % ont été blanchis et 28 % améliorés. Une étude ultérieure (1977) portant sur 31 malades (162) montre un blanchiment complet chez 55 % des malades, un blanchiment presque complet dans 39 % des cas.

En Egypte (34), 19 malades ont été traités et on constate un blanchiment dans 79 % des cas.

Trois éléments sont à considérer lors de l'utilisation de la photochimiothérapie :

- la source d'UVA ;
- les modalités d'administration du traitement ;
- le malade.



## 1) La source d'UVA

La source d'UVA que nous utilisons possède les caractéristiques spectrales (pic d'émission étroit autour de 365 nm) nécessaires à la photoactivation du 8 MOP. Elle n'émet pas d'UVB qui sont très érythématogènes. Sa radiance (4 à 4,5 mW/cm<sup>2</sup>) à une distance de 50 cm, c'est-à-dire au niveau de la peau du malade, est équivalente à celle de la source utilisée par les auteurs américains (110) équipée de lampes Sylvania (5,6 mW/cm<sup>2</sup> de 3 à 12 cm de la source). Par comparaison, elle est beaucoup plus importante que la radiance de certaines cabines utilisées pour la photochimiothérapie locale. L'intérêt est d'obtenir une énergie importante et donc la réduction du temps d'irradiation des malades. Considérant que le psoriasique est un malade ambulatoire, nous avons choisi une cabine verticale qui permet d'irradier totalement en une seule fois le malade en position debout.

Lionel FRY (55), en Angleterre, au lieu d'utiliser des lampes fluorescentes comme source d'UVA qui sont onéreuses, a utilisé des lampes à quartz dont le prix de revient est moindre. Cette lampe a un pic d'émission compris entre 355 et 375 nm. Sur la peau du sujet la radiance est de 5 mW/cm<sup>2</sup>. Mais pour traiter un corps entier, il est nécessaire de tourner le malade de 90° à 3 reprises, ce qui est un inconvénient. Sur 20 sujets atteints d'un psoriasis sévère et traités de cette manière, 10 ont été blanchis (50 %), 7 presque blanchis (35 %).

## 2) Les modalités du traitement d'attaque

### a) Le psoralène

Les modalités du traitement sont bien codifiées en ce qui concerne l'administration orale du 8 MOP. La posologie que nous utilisons est comparable à celle de la plupart des auteurs. Il



existe des auteurs qui utilisent par voie orale un autre psoralène, notamment le 4, 5', 8 Triméthylpsoralène (TMP) : SEHGAL (138) et coll. ont fait une étude portant sur 11 malades, chacun recevant oralement 40 mg de TMP 2 fois par semaine avant l'exposition au soleil pendant une période de 4 à 6 semaines. De même AGACHE (2) a traité 24 sujets présentant un psoriasis étendu avec du TMP oral (20-30 mg) associé à une irradiation 1 à 2 heures plus tard d'UVA (cabine PUVA 4000). La dose totale délivrée a été en moyenne de 218 J/cm<sup>2</sup> (98-361) pendant 3, 4 semaines (entre 4 et 10). Un blanchiment complet a été obtenu dans 10 cas (42 %), une amélioration supérieure à 80 % dans 9 cas (38 %).

Le psoralène a aussi été utilisé localement d'abord par WALTER et coll. (154) en 1973 sous forme de TMP associé à la lumière noire. Les auteurs ont constaté un blanchiment complet chez 8 sujets sur 11 (72 %). Puis WEBER en 1974 (155) a utilisé le 8 MOP localement : sur 74 sujets, 34 ont été blanchis (46 %) après 20 à 34 séances et 23 très améliorés (31 %) après 19 à 42 séances. RODERMUND et coll. (128) en 1975 emploient la même méthode : sur 33 patients, ils obtiennent un blanchiment dans 22 cas (66 %).

SCHAEFFER et coll. (137) en 1976 essaient l'application du 8 MOP chez 62 malades : 27,5 % des malades sont très améliorés et 48,4 % bien améliorés en moins de 15 séances pour la plupart.

AYALA et coll. (5) en 1977 pratiquent aussi cette méthode. Sur 20 patients, 35 % obtiennent une guérison complète en 15 jours, 40 % une amélioration en une semaine à raison de 6 séances par semaine.

Aux Etats-Unis, PETROZZI et coll. (123) en 1977 utilisent le 8 MOP en application 2 heures avant l'irradiation. Sur 30 patients atteints de psoriasis récalcitrant, 12 sont complètement



blanchis (40 %), et 9 bien améliorés (33 %) au bout de 3 à 5 semaines.

On a aussi préconisé des bains de TMP pendant 15 minutes suivis d'une irradiation immédiate ; 17 des 18 psoriasis ont été blanchis en 6 semaines (FISCHER et JUHLIN) (40).

EL MOFTY (34) en Egypte, depuis 1973, fait une étude comparative, d'une part entre le 8 MOP donné oralement et le 8 MOP appliqué en topique et d'autre part entre une source d'UVA et le soleil (qui, en Egypte, émet beaucoup d'UVA). La dose orale de 8 MOP est de 0,7 mg/kg prise 2 heures avant l'irradiation, alors que l'application de 8 MOP se fait une heure avant. Le nombre de patients s'élève à 102 ; ils ont été divisés en 5 groupes ; les groupes I, II et III (73) sont irradiés par le soleil et les groupes IV et V par une source d'UVA.

Groupes :

- I : 26 patients, soleil et 8 MOP per os : on obtient 65 % de très bons à excellents résultats ;
- II : 30 patients, soleil et 8 MOP en topique : 73 % de très bons à excellents résultats ;
- III : 17 patients, soleil avec 8 MOP oral et local : 77 % de très bons à excellents résultats.

La durée du traitement a été de 5 à 10 semaines pour ces trois premiers groupes.

- IV : 19 patients, source d'UVA et 8 MOP oral : 79 % de très bons à excellents résultats ;
- V : 9 patients, source d'UVA avec 8 MOP oral et local : 88 % de très bons à excellents résultats en 10 à 15 séances.

Donc le traitement qui obtient les meilleurs résultats est celui qui associe le 8 MOP oral et local avec irradiation par les UVA provenant d'une source artificielle.

Tableau XVIII

Tableau comparatif Schéma A - Schéma B

|                                                                             | SCHEMA A                 | SCHEMA B                 |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                                                             | 5 séances<br>par semaine | 3 séances<br>par semaine |
| Blanchiment                                                                 | 67,9 %                   | 83,0 %                   |
| Nombre de séances et<br>durée nécessaires<br>pour obtenir le<br>blanchiment | 15 ± 4<br>(21 jours)     | 16<br>(35 jours)         |
| Effets secondaires<br>phototoxiques                                         | 7,5 %                    | 4,3 %                    |

b) L'irradiation

1. Le rythme des séances :

Dans notre expérience personnelle, un rythme d'irradiation de 3 séances par semaine (schéma B) est préférable à un schéma comportant 5 séances par semaine (schéma A) (Tableau XVIII).

En effet, dans le schéma B les résultats sont nettement meilleurs (15 % de blanchiment de plus que dans le schéma A) alors que la fréquence des accidents phototoxiques y est plus faible. Seule la durée du traitement nécessaire pour obtenir le blanchiment est un peu plus importante. De plus, la grande majorité des malades préfère un traitement qui n'impose que 3 déplacements par semaine au lieu de 5. Enfin, un schéma comportant 3 séances par semaine, laissant ainsi 2 jours d'intervalle entre chaque irradiation, est très logique puisque le temps de latence de l'érythème après PUVA est d'environ 48 heures. Il est ainsi possible de juger de l'effet érythématogène de la séance précédente avant de décider des modalités du traitement ultérieur. Ce rythme de 3 irradiations par semaine préconisé par l'équipe de Boston (48) (168) est utilisé par de nombreux auteurs (141) (162). Toutefois, WOLFF et coll. (169) considèrent qu'un schéma comportant 4 irradiations par semaine (2 séances 2 jours consécutifs séparées par un jour de repos) donne de meilleurs résultats.

Une étude récente de MELSKI et coll. (92) portant sur 1.308 malades, révèle qu'un traitement à raison de 2 séances par semaine pour les types de peau I, II et III s'avère supérieur à celui comportant 3 irradiations par semaine. En effet, le blanchiment survient plus rapidement, la dose totale d'UVA délivrée étant moindre, ainsi que le nombre de séances. Par contre, ce fait n'est pas valable pour le type de peau IV.



## 2. Les doses

. dans notre étude, la dose initiale d'UVA est fonction du type de peau (tableau II). Ensuite, les doses sont rapidement augmentées (augmentation de 1 J/cm<sup>2</sup> par semaine).

. WOLFF et coll. (169) accordent une grande importance au problème de la dosimétrie : d'après eux, il est nécessaire de déterminer la sensibilité des patients pour ne pas s'exposer à des risques de brûlure. Pour cela, on détermine le MPD (dose minimale phototoxique) qui représente le seuil de sensibilité aux UVA et qui est employée comme dose initiale.

Pour déterminer la MPD, on irradie des champs de 2 cm de diamètre avec des UVA à doses croissantes, 2 heures après ingestion de 8 MOP. Le reste du corps est entièrement couvert.

Doses employées pour les phototests :

Peaux de types I et II :

0,5 J/cm<sup>2</sup>   1 J/cm<sup>2</sup>   2 J/cm<sup>2</sup>   3 J/cm<sup>2</sup>   4 J/cm<sup>2</sup>   5 J/cm<sup>2</sup>

Peaux de types III et IV :

1,5 J/cm<sup>2</sup>   3 J/cm<sup>2</sup>   4 J/cm<sup>2</sup>   5 J/cm<sup>2</sup>   7 J/cm<sup>2</sup>   9 J/cm<sup>2</sup>

La lecture est faite 72 heures après l'irradiation.  
L'érythème à peine perceptible mais bien limité détermine la MPD.

Cette lecture, d'après une échelle établie, va permettre de chiffrer les degrés d'érythème et de pigmentation.



Echelle pour les degrés d'érythème et de pigmentation

| Echelle | Degré d'érythème                                                 | Echelle | Degré de pigmentation                            |
|---------|------------------------------------------------------------------|---------|--------------------------------------------------|
| 0       | Pas d'érythème                                                   | 0       | Pas de changement de couleur de la peau de base. |
| 1       | Erythème à peine perceptible                                     | 1       | Pigmentation à peine perceptible.                |
| 2       | Erythème rose clair                                              | 2       | Pigmentation brun clair                          |
| 3       | Erythème marqué de couleur rouge sans oedème                     | 3       | Pigmentation modérément brune.                   |
| 4       | Erythème rouge vif avec oedème et douleur                        | 4       | Pigmentation brun foncé.                         |
| 5       | Erythème rouge violacé avec oedème marqué, phlyctènes et douleur | 5       | Pigmentation brune intense ou noire.             |

Ces auteurs déterminent ensuite l'index de pigmentation-photosensitivité (PPI). Au fur et à mesure que le patient bronze, il devient plus résistant aux UVA, d'où la nécessité d'un ajustement des doses. La PPI sert à estimer la capacité du patient, grâce à une pigmentation, à développer une relative tolérance aux réactions phototoxiques.

La PPI est basée sur les lectures de l'érythème et de la pigmentation 72 et 120 heures après le phototest.

$$PPI = \frac{\sum E_{72} + \sum E_{120}}{\sum P_{72} + \sum P_{120}}$$



Ce rapport sert donc à déterminer les augmentations de dose ou bien les corrections de dose au cours de la chimioactinothérapie.

L'augmentation des doses se situe en général entre 0,5 et 2 J/cm<sup>2</sup> et est hebdomadaire.

Si la PPI est supérieure à 1,5, le sujet a une capacité basse pour le développement d'une tolérance aux UVA ; aussi les doses doivent-elles être augmentées de façon moindre que pour une PPI inférieure à 1.

Ces auteurs ont obtenu un blanchiment complet de 215 psoriasis sur 230 traités, soit 93 %.

. D'autres auteurs préconisent une augmentation modérée de la dose d'UVA (0,5 J/cm<sup>2</sup>) à chaque séance.

Il serait très intéressant de comparer les résultats des divers schémas thérapeutiques utilisés, en tenant compte de la dose totale d'UVA nécessaire pour obtenir le blanchiment. Dans notre série, il faut en moyenne  $124 \pm 56$  J/cm<sup>2</sup> pour obtenir la rémission du psoriasis. Si l'on se base sur les indications données par WOLFF et coll. (168), il semble que les doses qui leur permettent d'obtenir le blanchiment des lésions sont très inférieures à celles que nous constatons. De même, WEISMAN et coll. (162) blanchissent leurs psoriasis avec une dose moyenne de  $36,2 \pm 16,8$  J/cm<sup>2</sup> (calcul effectué à partir des indications fournies dans l'article par les auteurs). Il est bien difficile d'interpréter la divergence de ces résultats. Il convient cependant de noter que les populations traitées aussi bien en Autriche qu'en Suède diffèrent des nôtres par leur type de peau. La dose d'UVA efficace est fonction du type de peau. En effet, la quantité d'UVA qui atteint la basale épidermique ou le derme papillaire est en relation inverse avec la quantité de mélanine épidermique.



A condition d'utiliser une dosimétrie appropriée d'UVA, il est raisonnable de penser que les peaux de types I et II répondent plus rapidement et plus favorablement aux UVA que les peaux de types III et IV.

### 3. Le malade

Nous avons essayé de dégager certaines corrélations entre des paramètres cliniques et le résultat obtenu.

#### a) le type de psoriasis (tableau IX)

Il ne paraît pas influencer la réponse thérapeutique. Les psoriasis en gouttes et en plaques répondent favorablement d'une manière égale. Notre expérience de traitement du psoriasis pustuleux se limite à un malade qui présentait un psoriasis pustuleux palmoplantaire ayant réagi très rapidement au traitement (blanchiment après 5 séances). FITZPATRICK et coll. (48) ont obtenu des résultats similaires. HÖNIGSMANN et coll. (1977) (69) ont traité 8 psoriasis pustuleux généralisés : ils ont obtenu chez tous un blanchiment complet des lésions ainsi qu'une suppression des signes généraux avec un nombre de séances de  $13,5 \pm 10$ . Nous n'avons traité aucune érythrodermie psoriasique. Cette forme, d'après WOLFF et coll. (170) réagirait favorablement, avec toutefois des doses d'UVA beaucoup plus importantes que pour les autres formes de psoriasis. Ceci est confirmé par l'étude de MELSKI et coll. (92).

#### b) la localisation des lésions

Elle est importante à considérer. Les plaques des coudes, des genoux, des jambes répondent beaucoup plus lentement que les lésions localisées sur le reste du corps.



Le cuir chevelu est inaccessible à la photochimiothérapie, sauf en cas de calvitie. 88 % des psoriasis que nous avons traités avaient une atteinte du cuir chevelu, 18 % disent avoir été améliorés. En fait, ces résultats sont difficilement interprétables car, souvent, les patients ont reçu une thérapeutique adjuvante (caryolysine locale, dermocorticoïdes...).

WEISMAN et coll. (162) ont noté une amélioration temporaire des lésions unguéales chez 2 malades. Nous avons fait une constatation similaire chez 6 de nos 60 malades qui présentaient une telle atteinte.

Enfin, 4 malades notent la diminution des douleurs articulaires au cours du traitement. Ceci est sans doute lié à l'augmentation de la chaleur à l'intérieur de la cabine. Cette interprétation est pourtant tout à fait hypothétique et mériterait une étude spéciale.

#### c) le type de peau

Il est important dans notre étude pour déterminer la dose de départ. Notre série, comportant surtout des malades de type III, ne nous permet pas de tirer des conclusions précises concernant l'influence du type de peau sur la réponse au traitement. Cependant, il faut noter que le seul malade de type II inclus dans cette étude a blanchi ses lésions très rapidement (10 séances) (tableau X). Au contraire, la seule malade de race noire qui a été traitée a été un échec complet. Dans ce dernier cas, il est certain que les doses d'UVA utilisées ont été insuffisantes malgré une dose de départ de 6 J/cm<sup>2</sup>. Dans l'idéal, il conviendrait d'établir un protocole individuel basé sur la réactivité érythémateuse et pigmentogène de la peau aux UVA. D'où l'intérêt de l'index de photosensibilité et de pigmentation (PPI) déterminé par WOLFF et coll. (169) qui leur permet d'utiliser une dose d'UVA de départ et une progression adaptée à chaque malade (cf. supra).



#### d) les traitements antérieurs

L'utilisation antérieure de traitements antimitotiques locaux ou généraux n'influence pas significativement la réponse à la photochimiothérapie (tableau XI). Le cas des corticoïdes locaux n'a malheureusement pas pu être étudié, la grande majorité des malades en ayant utilisés au cours de l'évolution de leur psoriasis.

L'influence du soleil sur la dermatose est un paramètre clinique qu'il est intéressant de noter (tableau XII). Chez des malades améliorés par le soleil, le blanchiment est plus fréquemment obtenu avec un nombre d'irradiations beaucoup plus faible. L'amélioration du psoriasis par le soleil peut donc être considérée comme un élément de bon pronostic qui n'est cependant pas absolu puisque 9 malades antérieurement améliorés par le soleil n'ont pu être blanchis. A l'inverse, l'aggravation ou l'absence de modifications du psoriasis par le soleil ne constitue pas un argument de mauvais pronostic puisque 9 des 14 malades de ce groupe ont pu être blanchis, avec cependant des doses d'UVA beaucoup plus importantes que dans l'autre groupe.

#### 4. Le traitement d'entretien

La stabilité des résultats avec un traitement d'entretien pendant lequel le rythme des irradiations est diminué est bien établie (168) (169). Dans les statistiques de WOLFF et coll., 86 % des malades en traitement d'entretien depuis 501 à 600 jours ont maintenu le bon résultat du traitement d'attaque (168). Notre expérience bien plus limitée en nombre de malades et en durée d'observation nous permet de constater que 82,5 % de nos cas conservent leurs bons résultats sur des périodes de traitement d'entretien atteignant 8 mois. 81,2 % des sujets du groupe A sont



toujours blanchis après  $5 \pm 3$  mois de traitement d'entretien (tableau XVI). Parmi les malades du groupe B (tableau XVII), près de 82 % ont maintenu un bon résultat du traitement d'attaque avec un recul moyen de 50 jours.

Dans les deux groupes, les rechutes ont toujours répondu favorablement au traitement à condition que l'on utilise à nouveau une posologie d'UVA comparable à celle du traitement initial.

De nombreux malades ont arrêté le traitement à l'issue de la phase d'attaque se considérant comme guéris définitivement ou n'estimant pas utile de consolider le résultat ou invoquant d'autres raisons (tableau XIV).

Nous avons eu la possibilité de revoir 13 malades qui ont interrompu le traitement d'entretien : 4 de ces malades ont rechuté dans des périodes allant de 2 à 8 mois alors que 9 ont conservé leur blanchiment avec un recul variant de 3 à 6 mois. En fait, peu de renseignements ont pu être obtenus jusqu'alors sur le devenir des malades après l'arrêt de la photochimiothérapie.

WEISMAN et coll. (162) ont pu observer que presque la moitié de leurs malades blanchis après un traitement d'attaque efficace récidivaient dans un délai moyen de 5 semaines après l'arrêt complet des irradiations.

De même, MELSKI et coll. (92) constatent que 62 % des malades rechutent s'il ne reçoivent pas de traitement d'entretien et seulement 27 % rechutent s'ils sont irradiés une fois par semaine, 30 % une fois toutes les 2 semaines et 34 % une fois toutes les 3 semaines. Ils signalent par ailleurs que la rechute n'est pas influencée par le type de peau mais par le type de psoriasis (35 % de rechutes pour les psoriasis en plaques et guttata et 58 % pour le psoriasis érythrodermique). Leurs statistiques ont été établies sur 1005 malades en traitement d'entretien.



Ces constatations semblent donc confirmer la nécessité d'un traitement d'entretien.

##### 5. Les effets secondaires (tableau XIII)

Ils sont essentiellement constitués par des signes d'intolérance digestive : nausées, vomissements. Assez fréquents (19 % dans notre série), ils sont cependant rarement la cause de l'arrêt du traitement (2 % chez nos malades). L'administration de 8 MOP avec un produit lacté ou éventuellement tout autre prise alimentaire permet généralement de faire disparaître les nausées. Le fractionnement de la dose de 8 MOP en deux prises à un quart d'heure d'intervalle peut également aider.

Le prurit est également noté dans 17 % des cas de notre série. WOLFF et coll. (169) le considèrent comme la conséquence d'un surdosage en UVA (1 % dans leur série). Il est vrai que le prurit apparaît au début du traitement (après 3 à 4 séances) à un moment où le malade est particulièrement exposé aux réactions phototoxiques et il disparaît souvent spontanément après plus de 15 séances. Nous n'avons cependant pas trouvé de corrélations évidentes entre le prurit et les réactions phototoxiques érythémateuses. Par contre, la quasi totalité des malades présentant un prurit avait une peau extrêmement sèche. L'utilisation de composés huileux en application locale durant les jours qui séparent les irradiations ont donné de bons résultats.

Les incidents phototoxiques à type de brûlures localisées n'ont été observés que dans 6 % de nos cas. Les brûlures siègent toujours sur des zones antérieurement masquées aux UVA, qui du fait d'un changement de position ont été exposées au milieu du traitement, donc d'emblée à une dose d'UVA importante. Les réactions érythémateuses marquées notées dans 14 % des cas ont simplement fait modifier le rythme et la dose des séances d'irradiation suivantes.



Un seul malade a présenté une aggravation de son psoriasis au cours du traitement et a évolué rapidement vers l'érythrodermie. Il ne s'est certainement pas agi d'un phénomène de Koëbner car l'aggravation du psoriasis était déjà notée avant le début de la photochimiothérapie.

Les autres effets secondaires (céphalées, vertiges) sont plus contingents et transitoires.

Une hyperpigmentation post-lésionnelle marquée a été observée chez 5 % de nos malades.

Les effets secondaires ont tous été constatés par les différents auteurs (92). Par contre, une publication récente (174) fait part de 2 cas de photoonycholyse apparue à la suite de la prise de 8 MOP.

Quant aux effets secondaires systémiques, nous avons observé une poussée d'hypertension artérielle survenant au décours du traitement dont il est difficile d'imputer la responsabilité directe à la photochimiothérapie. Nous n'avons jamais constaté de perturbations biologiques, hématologiques, hépatiques ou rénales. Il en est de même pour les autres auteurs (92).

Le recul insuffisant dont nous disposons concernant le devenir à long terme des malades traités par photochimiothérapie ne nous permet pas de conclure à l'absence d'effets secondaires lointains. Cependant, les psoralènes ont été utilisés depuis plus de 25 ans pour le traitement du vitiligo sans qu'aucune toxicité à long terme n'ait été observée (46) (119).



## Photochimiothérapie & Cancer

### 1) UV et effets carcinogènes

Il est reconnu qu'une exposition prolongée de l'homme au soleil (UVA + UVB) entraîne la formation d'un cancer cutané (132) (133) et que beaucoup de cancers cutanés humains sont dûs à l'exposition prolongée au soleil. Les cancers sont des épithéliomas basocellulaires, spinocellulaires, voire des mélanomes malins.

Il est clairement établi que le cancer survient plus fréquemment sur les zones découvertes : visage, cou, bras, mains (146) (28).

Les races pigmentées qui prennent moins de coups de soleil que les Blancs ont moins de cancers et, quand cela arrive, on ne les trouve pas de façon prédominante sur les zones exposées (148).

Chez les Blancs, il existe plus de cancers parmi ceux qui travaillent à l'extérieur que parmi ceux qui travaillent à l'intérieur (148) (83) (58).

Les cancers cutanés sont plus fréquents chez les Blancs qui vivent en des endroits de forte insolation (148) (35) (87) (127).

Il en est de même pour les animaux exposés au large spectre de la lampe à mercure (BLUM, URBACH) (9) (149).

En effet, on a montré que chez plusieurs sortes d'animaux des tumeurs cancéreuses pouvaient être produites par les UVB ou les UVC (9) (149) (131) (166).



Puis on a découvert que les UVB étaient beaucoup plus actifs que les UVC quant à la production d'un cancer cutané (135) (77). Plus récemment, FREEMAN et coll. utilisant une lumière monochromatique ont confirmé ces découvertes (54).

La production d'érythème, d'inflammation chronique et de cancers cutanés par les UVA seuls a été rapportée par FORBES (50) : l'expérience a consisté à irradier de façon continue des souris glabres avec des UVA à un flux de  $1,000/4 \text{ W cm}^{-2}$ . Néanmoins, il y avait une petite composante d'UVB. Les premiers cancers sont apparus au bout de 20 semaines d'exposition. Le fait que l'exposition aux UVA soit continue joue certainement un rôle dans la genèse du cancer. Ce serait particulièrement vrai si la réparation intracellulaire du DNA se faisait dans les périodes de non exposition ou bien si les UVA interféraient avec cette réparation.

Plus tard, de nouvelles expérimentations ont démontré le rôle cancérigène des UVA et des UVB.

En effet, HSU et coll. (70) puis URBACH (149) ont démontré que les souris dépourvues de poils développaient des papillomes et des carcinomes débutant 7 semaines après seulement 3 heures d'exposition à une lumière dont les longueurs d'onde sont comprises entre 290 et 320 nm.

ZIGMAN et coll. (175) constatent que des souris albinos exposées à la lumière noire (40 W) 12 heures par jour développent au bout de 60 à 90 semaines un grand nombre de papillomes, d'épithéliomas spinocellulaires, de sarcomes au niveau des régions dépourvues de poils. Les mêmes résultats sont obtenus avec des expositions intermittentes. Il n'est pas possible d'attribuer cet effet strictement aux UVA. Bien que les lampes émettent essentiellement dans l'UVA (98 %), 2 % d'UVB sont néanmoins présents.



Bien que l'interaction entre UVA et UVB ne soit pas connue, il semble que l'association des deux rayonnements joue un rôle significatif dans le déclenchement du cancer cutané.

On a constaté de façon expérimentale que les hommes porteurs de cancers cutanés et les hommes normaux ne réagissent pas de la même manière aux UVL, les premiers présentant un érythème beaucoup plus prolongé, ce qui pourrait constituer un facteur de risque (142).

Donc, des études sur les animaux ont montré que la portion UV de soleil, particulièrement la bande composée entre 320 et 295 nm, est carcinogène pour la peau. Des faits plus récents montrent un effet de potentialisation certain des UV longs, mais la nature exacte de cet effet n'est pas clair. On peut penser qu'il y a une altération du DNA et, en plus, une diminution des mécanismes de réparation du DNA par les UV longs.

## 2) Photochimiothérapie et cancer cutané

Les expérimentations de O'NEAL et GRIFFIN (107) et GRIFFIN et coll. (62) suggèrent la possibilité que l'association 8 MOP et rayons UV entraîne un cancer. Ils ont en effet observé la formation de cancers spinocellulaires et de fibrosarcomes chez des souris albinos qui ont reçu de grosses doses de 8 MOP et des UV de façon intense. Mais ces cancers surviennent à une fréquence moindre chez les souris à qui on donne oralement le psoralène avec une irradiation UV dont la longueur d'onde est comprise entre 280 et 360 nm ; par contre, ils sont plus fréquents chez les souris qui sont seulement irradiées ou chez celles qui reçoivent le psoralène par voie intrapéritonéale.



Les mêmes auteurs (62) (63) trouvent que chez les souris albinos à la fois l'application locale et l'injection intrapéritonéale de 8 MOP accélèrent la croissance des tumeurs cancéreuses et augmentent la formation de tumeurs dans les zones irradiées par les UV. Par contre, l'administration orale à 1 g/kg de nourriture protège les animaux et ne facilite pas l'induction de tumeur par les UV.

URBACH (147) a aussi étudié l'incidence tumorale en fonction des voies d'administration et a abouti aux mêmes conclusions.

PATHAK et coll. (111) ont voulu savoir si le 8 MOP donné à doses variables (0,01, 0,16, 0,64 mg/souris/j) protège les souris albinos et pigmentées contre les effets concérigènes des UV ou augmente ces effets.

Contrairement à O'NEAL et GRIFFIN, PATHAK a montré que le 8 MOP ne protège pas les souris albinos contre le cancer, ni ne le stimule. Chez les souris albinos qui ont reçu le 8 MOP per os, il n'y a pas eu plus de cancers que chez les souris pigmentées témoins. Donc, le 8 MOP ne protège ni n'induit le cancer chez les souris. En 1959, GRIFFIN étudie l'effet des différentes longueurs d'onde chez des souris qui reçoivent du 8 MOP per os ou par voie intrapéritonéale. Il constate que la longueur d'onde comprise entre 320 et 400 nm avec un maximum à 360 entraîne plus de cancers que celle de 253,7 nm. (100 % de cancers si l'administration de 8 MOP est intrapéritonéale et moins si le 8 MOP est pris oralement).

MAC DONALD et coll. (86) ont fait une étude en double aveugle : étude clinique sur l'effet du 8 MOP chez des sujets d'âge moyen (141 hommes, 32 femmes) qui ont des activités extérieures. Chacun a eu une histologie préalable. Le 8 MOP a été



donné à la dose de 20 mg/j pendant 24 mois. Il n'a alors pas été constaté d'effet immédiat quant à l'apparition de nouvelles lésions cancéreuses de la peau.

Chez les patients qui utilisent communément le 8 MOP comme protecteur solaire, on a constaté une diminution de la fréquence des kératoses sur les zones exposées (68).

Donc, il semblerait que les psoralènes donnés à faibles doses auraient un effet protecteur contre les UV.

Une publication récente (97) rapporte cependant le cas d'une femme traitée par photochimiothérapie pour un psoriasis, pendant 10 mois et qui a présenté, un mois après la fin du traitement, de multiples épithéliomas basocellulaires. Il faut signaler toutefois que cette femme a été soumise au rayonnement du soleil et non aux UVA seuls et a été traitée antérieurement par des médicaments à base d'arsenic.



## Photochimiothérapie à cellules extracutanées

### 1) Action sur les lymphocytes

In vitro, on a constaté que les lymphocytes humains en culture traités par l'association 8 MOP et UVA présentent une fréquence accrue d'aberrations chromosomiques à type de brèches, cassures chromatidiennes (141) mais aussi d'échanges au niveau du chromatides soeurs (13). Le nombre d'aberrations est proportionnel à la dose de 8 MOP et d'UVA.

In vivo, SWANBECK (141) a constaté des altérations chromosomiques mais non interprétables. Il faut souligner qu'une bonne partie des radiations est absorbée par la couche cornée et la partie superficielle de l'épiderme, ce qui ne doit pas entraîner d'effet génétique nuisible.

Par ailleurs, sur le plan immunologique, CORMANE et coll. (21) ainsi qu'ORTONNE et coll. (108) ont démontré qu'in vivo la puvathérapie induit une diminution de la capacité de formation des rosettes E par les lymphocytes séparés du sang périphérique. Il n'y a pas de lymphopénie et il n'y a pas de corrélation entre la diminution du taux de formation des rosettes E, la maladie qui a motivé la puvathérapie, l'énergie des UVA et le nombre d'irradiations (108). ORTONNE et coll. (108) pensent que d'éventuelles modifications chimiques et/ou électriques induites sous l'effet du traitement dans le compartiment vasculaire pourraient interférer avec la formation des rosettes E. L'association 8 MOP-UVA peut donc être considérée comme un inhibiteur partiel de la formation des rosettes E.



## 2) Action sur les leucocytes (78)

On a étudié l'incorporation de thymidine tritiée, la mesure de la synthèse du DNA dans les leucocytes circulants de patients ayant un psoriasis généralisé traités par puvathérapie.

Chez 7 patients sur 13, on a mis en évidence la diminution nette de l'incorporation de thymidine tritiée dans les leucocytes immédiatement après l'irradiation d'UVA en comparaison avec l'incorporation avant l'irradiation. Aucun des 10 sujets contrôlés traités avec les UVA seuls n'a présenté une telle réduction d'incorporation de la thymidine tritiée.

Donc, en plus de son action épidermique, la photochimiothérapie affecte les cellules du sang circulant chez quelques patients. Il faudra donc des investigations ultérieures pour déterminer les différences dans la susceptibilité d'inhibition de la synthèse du DNA dans les leucocytes de ces patients et la possibilité à long terme des conséquences de cette inhibition.

## 3) Photochimiothérapie et cellules tumorales

Il a été démontré (104) que l'irradiation à 365 nm de cellules tumorales d'ascite d'Ehrlich en présence de psoralène inhibe la capacité cellulaire de transmission tumorale. L'irradiation de ces mêmes cellules en présence de psoralène produit une forte inhibition de la synthèse de DNA et RNA (10).

On a observé des inhibitions de la synthèse des acides nucléiques dans le cas de cellules sarcomateuses expérimentales. Puis on a montré que les cellules d'ascite d'Ehrlich (104) et les cellules leucémiques de GRAFFI (105) photoinactivées par le psoralène ou le 8 MOP et injectées par voie intrapéritonéale chez la souris sont susceptibles de la protéger contre les mêmes cellules tumorales.



### Photochimiothérapie et cataracte

Des expérimentations chez les souris albinos (16) (17), les cobayes albinos et les lièvres (53) ont montré que l'administration de 8 MOP et l'exposition aux UV ont été suivies par la formation de cataracte. Mais il faut signaler que le 8 MOP a été administré à 100 fois la dose thérapeutique et, de plus, par voie intrapéritonéale (25 mg/kg), avec une exposition journalière de 10 heures pendant 13 mois. Pour produire une atteinte oculaire chez le lièvre, il est nécessaire d'administrer 200 mg/kg de 8 MOP/j pendant près de 13 mois. Par contre, FREEMAN et coll. (53) n'ont pu démontrer aucun effet sur les yeux de cobaye avec un usage prolongé de 8 MOP et une exposition journalière aux UV à des doses comparables par unité de poids à celles données à l'homme. FITZPATRICK et coll. (45), en administrant du 8 MOP ou TMP à de hautes doses (10 mg/kg) à des cobayes et des lièvres n'ont pas mis en évidence la présence de ces composés dans l'humeur aqueuse, le cristallin ou l'humeur vitrée. Il n'y a donc pas de formation de cataracte après administration de 8 MOP ou TMP suivie d'une exposition aux UV long. De même chez l'homme, il n'y a pas eu de rapports publiés concernant la formation de cataracte chez des patients traités par de fortes doses de 8 MOP ou TMP (40 mg/j) pendant des périodes de 8 à 12 ans.

Plus récemment, chez 300 psoriasiques (44) inventoriés sur le plan oculaire avant le traitement, on n'a pas mis en évidence de cataracte après un an de traitement. Mais on avait conseillé aux sujets le port de lunettes de soleil pendant les



8 heures au cours desquelles la sensibilité aux UV est maximale.  
De même, dans les statistiques de MELSKI (92) portant sur 655  
patients ayant subi des examens oculaires, il n'a pas été  
signalé d'anomalies.



## Toxicité de la photochimiothérapie

### 1) Action sur le foie

Des études de FITZPATRICK concernant l'action des psoralènes sur le foie n'ont mis en évidence aucune altération clinique ou biologique.

EL MOFTY (32) en arrive aux mêmes conclusions : chez des malades ayant absorbé 40 à 120 mg de 8 MOP par jour pendant une à plusieurs années, il n'a pas observé de toxicité hépatique.

### 2) Action sur le rein

Les mêmes auteurs n'ont pas mis en évidence de toxicité rénale du 8 MOP.



## CONCLUSIONS

Les résultats du traitement du psoriasis par photochimiothérapie orale mis en oeuvre depuis juin 1975 ont été étudiés chez 100 malades.

Nous avons adopté pour le traitement d'attaque 2 schémas différents :

- le schéma A consistait à traiter les patients 5 jours consécutifs avec une interruption de 48 heures à des doses d'UVA augmentées à chaque séance de 0,5 Joule/cm<sup>2</sup>,

- alors que dans le schéma B, les irradiations étaient au nombre de 3 par semaine avec une dose d'UVA augmentée de 1 Joule/cm<sup>2</sup> aux 1<sup>ère</sup> et 3<sup>ème</sup> séances hebdomadaires.

Selon le schéma B, nous avons obtenu un blanchiment dans 83 % des cas contre 67,9 % pour le schéma A. Le schéma B a été adopté définitivement.

Le nombre de séances pour obtenir un blanchiment a été sensiblement identique dans les deux cas (16 en moyenne).

Les résultats de notre étude concordent avec ceux de la littérature.

Le blanchiment n'est pas définitif et nécessite un traitement d'entretien à raison de 2 séances par semaine, puis une, puis une séance tous les 15 jours...

Il n'existe pas de phénomène de rebond à l'arrêt du traitement et lorsque le sujet rechute il réagit toujours favorablement à la photochimiothérapie.



Les effets secondaires sont rares et peu importants, survenant surtout lors du traitement d'attaque, sous la forme d'érythème, de nausées et de prurit.

Les effets à long terme sont méconnus, mais cette méthode employée plus de 25 ans dans le traitement du vitiligo laisse prévoir leur absence.

Hormis les bons résultats thérapeutiques, cette méthode simple et peu coûteuse a le grand avantage d'éviter les hospitalisations.

Le Directeur de l'U.E.R.  
ALEXIS CARREL

Professeur R. MORNEX

Le Président de  
la Thèse

Professeur THIVOLET

Vu et permis d'imprimer  
Lyon, le 18 Novembre 1977

Le Président de l'Université  
Président du Comité de Coordination  
des Etudes Médicales

Professeur GERMAIN



## BIBLIOGRAPHIE

1. ADACHI K., YOSHIKAWA K., HALPRIN K.M., LEVINE V.  
Prostaglandins and cyclic AMP in epidermis. Evidence for the independant action of prostaglandins and adrenaline on the adenylycyclase system of pig and human epidermis, normal and psoriatic.  
Brit. J. Dermatol. GB, 1975, 92, n° 4 ; 381-388.
2. AGACHE P., TRAVERSE A.  
Photochimiothérapie du psoriasis avec du TMP oral et UVA.  
Le Caire, 1977.
3. ARNOLD H.L. Jr.  
Effect of methoxypsoralen on inability to tan.  
J. Invest. Derm. 32, 341 (1959).
4. ASO K., ORENBERG K., RABINOWITZ I.N. and FARBER E.M.  
The reduced levels of prostaglandins and the effect of prostaglandins stimulation on C.AMP accumulation in psoriatic epidermis.  
J. Invest. Derm. : Abstract of 35 th Annual Meeting.
5. AYALA F., DELFINO M., SANTOIANNI P.  
Contributo alla fotochemioterapia della psoriasi on UVA e psoraleni per via topica.  
Giorn e Mine Derm 112, 45-53, 1977.
6. BAKER H.  
Psoriasis : a review II.  
Dermatologica, Suisse (1975) 150, n° 3, 136-153.
7. BECKER S.W. Jr  
Histologic changes in human skin following psoralen therapy.  
J. Invest. Derm. 32, 263 (1959).
8. BECKER S.W. Jr  
Use and abuse of psoralens.  
J. Am. Med. Ass., 173, 1483 (1960).



9. BLUM M.F.  
Carcinogenesis by ultraviolet light.  
Princeton, NJ Princeton University Press. 1969.
10. BORDIN F., BACCICHETTI F. and MUSAJU L.  
Inhibition of nucleic acids synthesis in Ehrlich ascite tumor cells by irradiation in vitro in the presence of skin photosensitizing furocoumarins.  
Experientia, 28, 148, 1972.
11. BOWERS R.E. and al  
The treatment of psoriasis with UVR, Dithranol paste and tar baths.  
Br. J. Dermatol. 78, 273, 1966.
12. BUCK H.W., MAGNUS L.A. and PORTER A.D.  
The action spectrum of MOP for erythema in human skin. Preliminary studies with a monochrometer.  
Br. J. Derm. 72, 249, 1960.
13. CARTER D.M., WOLFF K. and SCHNEDL W.  
8-Methoxypsoralen and UVA promote sister chromatid exchanges.  
The Journal of Invest. Dermatol. 67, 548-551, 1976.
14. CHOPRA D.P. and FLAHERTY D.A.  
Comparative proliferative kinetics of cells from normal human epidermis and benign epidermal hyperplasia (psoriasis in vitro).  
Cell. Tissue kinetics, 1974, 7, 69-76.
15. CHURCH R.  
The prospect of psoriasis.  
Br. J. Derm. 70, 139, 1958.
16. CLOUD T.M., HAKIM R. and GRIFFIN A.C.  
Arch. Ophthalmol. 64, 346, 1960.
17. CLOUD T.M., HAKIM R. and GRIFFIN A.C.  
Arch. Ophthalmol. 66, 689, 1961.
18. COLE R.S.  
Light induced cross-linking of DNA in the presence of a furocoumarin (psoralen). Studies with phage X, Escherichia Coli and mouse leukemia cells.  
Biochim. Biophys. Acta, 217, 30-39, 1970.



19. COLE R.S.  
Psoralen monoadducts and interstrand cross-links  
in DNA.  
Biochim. Biophys. Acta, 254, 30-39, 1971.
20. COLOMBO G., LEVIS A.G. and TORLONE V.  
Photosensibilization of mammalian cells and of  
animal viruses by furocoumarins.  
Prog. Biochem. Pharmacol. 1, 392-399, 1965.
21. CORMANE R.H., HAMERLINCK F., SIMON M. and SIDDIQUI A.H.  
Photoimmunology in psoriasis.  
J. Invest. Derm. (abstract), 1977, 68, 245.
22. DAHL M.G.C., GREGORY M.M., SCHENER P.J.  
Methotrexate hepatotoxicity in psoriasis : comparison  
of different dose regimens.  
Br. Med. J. 1, 654-656, 1972.
23. DALL'ACQUA F., MARCIANI S. and RODIGHIERO G.  
The action spectrum of xanthotoxin and bergapten  
for the photoreaction with native DNA.  
Z Naturforsch (B), 24, 667-671, 1969.
24. DALL'ACQUA F., MARCIANI S., CIAVATTA L. and RODIGHIERO G.  
Formation of interstrand cross linkings in the photo-  
reactions between furocoumarins and DNA.  
Z Naturforsch (B), 26, 561-569, 1971.
25. DALL'ACQUA F., MARCIANI S., VEDALDI and RODIGHIERO G.  
Formation of interstrand cross linkings on DNA of  
guinea pig skin after application of psoralen and irra-  
diation at 365 nm.  
FEBS Letters, 27, 192-194, 1972.
26. DELOSSE J.J. et GELFANT S.  
Non cycling tumor cells : Mitogenic response to anti  
lymphocytic serum.  
Science, 162, 698, 1968.
27. DENEAU D.G., FARBER E.M.  
The treatment of psoriasis with Azaribine.  
Dermatologica 151, 158-163, 1975.



28. DUBREUILH W.  
Ann. Dermatol. Syphilis (Paris), 8 (4) ; 387, 1907.
29. ELGJO K.  
Epidermal chalone cell cycle specificity of two  
epidermal growth inhibitors.  
Nat. Cancer, Inst. Monogr., 1973, 38, 71-76.
30. ELGJO K.  
Epidermal chalone and cyclic AMP : an in vivo study.  
J. Invest. Derm. 1975, 64, 14-18.
31. ELLIS C.C., WOOLDRIDGE W.L. and WEISS R.S.  
The treatment of psoriasis with liquor carbonis  
detergens, a modification of the Goeckerman treatment.  
J. Invest. Derm. 10, 455, 1948.
32. EL MOFTY A.M., NADA M. and ABDELAZIZ M.T.  
Clinical and laboratory studies on the toxicity of  
8 MOP.  
Under publication in Dermatologica.
33. EL MOFTY A.M.  
In vitiligo and psoralens.  
Pergamon press., Oxford, 1968.
34. EL MOFTY A.M., EL MOFTY M.  
8 Methoxypsoralen in psoriasis with solar and UVA  
irradiation presented.  
Congrès de Dermatologie et Vénérologie. Le Caire,  
20-24 fevrier 1977.
35. EPSTEIN S.  
Arch Dermatol Syphilis. 164, 304- 1931.
36. EPSTEIN E.H., KRAFT J.D.  
Cirrhosis following methotrexate administration for  
psoriasis.  
Arch. Dermatol. 100, 531-534, 1969.
37. EPSTEIN  
Photosensitization in the treatment of psoriasis.  
J. Invest. Derm. 8, 203, 1947.



38. EVERETT M.A. and MILLER J.W.  
Coal tar and ultraviolet light.  
Arch. Dermatol., 84, 937-940, 1961.
39. FARBER E.M., PEARLMAN D., ABEL E.A.  
An appraisal of current systemic chemotherapy for psoriasis.  
Arch. Dermatol. Vol. 112, nov. 29, 1976.
40. FISCHER T., JUHLIN L.  
Photochemotherapy of psoriasis : with trioxsalen baths and dyprosium lamps.  
Arch. Dermatol. to be published.
41. FISCHER T.  
UV light treatment of psoriasis.  
Acta Dermatovener (Stockholm), 56, 473-479, 1976.
42. FITZPATRICK T.B., HOPKINS L.E., BLICK ENSTAFF D.D. and SMITH S.  
Augmented pigmentation and other responses of normal human skin to solar radiation following oral administration of 8 MOP.  
J. Invest. Derm., 25, 187, 1955.
43. FITZPATRICK T.B. and PATHAK M.A.  
J. Invest. Dermatol. 32, 229, 1959.
44. FITZPATRICK T.B.  
Psoriasis.  
2e Symposium international (communication).
45. FITZPATRICK T.B., ARNDT K.A., EL MOFTY A.M. and PATHAK M.A.  
Arch. Dermatol., 93, 589, 1966.
46. FITZPATRICK T.B., PARRISH J.A., PATHAK M.A.  
Phototherapy of vitiligo (idiopathic leukoderma) in PATHAK M.A., HARBER L.C., SEIJI M. et al (Ed).  
Sunlight and man : Normal and abnormal photobiologic responses.  
University of Tokyo Press, 1974, 783-791.



47. FITZPATRICK T.B.

Medical problems of enhanced ultraviolet radiation in stratospheric ozone depletion hearing before the subcommittee on the upper atmosphere of the committee on aeronautical and space sciences.  
United States Senate. 59 th Congress printed for the use of the committee on aeronautical and space sciences.  
US Government Printing Office. Washington 1975, pp. 464-475.

48. FITZPATRICK T.B., PARRISH J.A., PATHAK M.A., MORISON W.L., GONZALES E., MOSHER D.B., TANENBAUM L.

Oral methoxsalen photochemotherapy : psoriasis.  
Présenté au Congrès de Dermatologie et Vénérologie, Le Caire, 20-24 février 1977.

49. FOERSTER H.R. and SCWARTZ L. (1939)

Industrial dermatitis and melanosis due to photosensitization.  
Arch. Derm. 39, 55.

50. FORBES P.D.

In first annual Meeting of American Society for photobiology.  
Sarasota, Florida, June 10-14 1973.

51. FOWLKS W.L., GRIFFITH D.G. and OGINSKY E.L.

Photosensitization of bacteria by furocoumarins and related compounds.  
Nature (Lond.) 181, 571-572, 1958.

52. FRANK L. (1949)

Enhancing photodynamic Effect of solutions of Crude coal tar on the skin.  
Archs. Derm. 60, 597.

53. FREEMAN R.G. and TROLL D.

J. Invest. Dermatol. 53, 449, 1969.

54. FREEMAN R.G., HUDSON H.T. and CARNES R.

Int. J. Dermat. 9, 232, 1970.

55. FRY L., St Mary's Hospital, London W2

PUVA treatment for psoriasis using metal halide quartz lamps.  
Br. J. of Dermatology (1977), 96, 327.

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

56. GELFANT S. (1963)  
A new theory on the mechanism of cell division.  
International Society for cell biology, 2, 229.
57. GELFANT S.  
The cell cycle in psoriasis : a reappraisal.  
Brit. Journal of Dermatology (1976), 95, 577.
58. GELLIN G.A., KOPF A.W. and GARFINKEL L.  
In advances in Biology of skin, vol. VII (W. MONTAGNA  
and R.L. DOBSON eds)  
Pergamon Press, New-York, 1966, p. 329.
59. GOECKERMAN (1931)  
Treatment of psoriasis ; continued observations on the  
use of crude coal tar and ultraviolet light.  
Archs Derm. 24, 446.
60. GOODWIN P., HAMILTON S. and FRY L. (1973)  
A comparaisn between DNA Synthesis and mitosis in  
uninvolved and involved psoriatic epidermis and  
normal epidermis.  
Brit. Journal of Dermatology, 85, 613.
61. GOODWIN P., HAMILTON S. and FRY L. (1975)  
(Correspondance to the Editor. A reply).  
Brit. Journal of Dermatology, 92, 230.
62. GRIFFIN A.C., HAKIM R.E. and KNOX J.  
The wavelenght effect upon erythemat and carcinogenetic  
response in psoralen treated mice.  
J. Invest. Derm., 31, 289 (1958).
63. GRIFFIN A.C.  
Methoxsalen in ultraviolet carcinogenesis in the mouse.  
J. Invest. Derm. 32, 367 (1959).
64. GRUPPER C., BOURGEOIS-SPINASSE J., HINCKY M., AROUETTE J.  
and GIRARD P.  
Modifications personnelles du traitement du psoriasis  
par la méthode de Goeckermann.  
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph., 75, 58, 1968.



65. HARKONEN M., HOPSU-HAVU V.K., RAIJ K.  
Cyclic adenosine monophosphate, adenylycyclase and cyclic nucleotide phosphodiesterase in psoriatic epidermis. With a comment on urinary CAMP.  
Acta dermato-venereol, Suède (1974), 54, n° 1, 13-18.
66. HOGSON C. and HELL E.  
Ultraviolet radiation and psoriasis.  
Arch. Derm. Vol. 106, oct. 1972, p. 498-502.
67. HOPKINS C.E.  
Psoralen prophylaxis against skin cancer, progress of field trials.  
J. Invest. Derm., 32, 383, 1959.
68. HOPKINS C.E., BELISARIO J.C., MAC DONALD E.J. and DAVIS C.I.  
Psoralen prophylaxis against skin cancer, Report of clinical trial.  
J. Invest. Derm., 41, 219, 1963.
69. HÖNIGSMANN H., GSCHNAIT F., KONRAD K. and WOLFF K.  
Photochemotherapy for pustular psoriasis (Von Zumbusch).  
Br. J. of Derm., 1977, 97, 119.
70. HSU J., FORBES P.A., HARBER L.L., KUKOW E.  
Induction of skin tumors in hairless mice by a single exposure to UV radiation.  
Photochem. photobiol., 21, 185-188, 1975.
71. IMBRIE J.D., DANIELS F. Jr, BERGERON L., HOPKINS C.E. and FITZPATRICK T.B.  
Increased erythema threshold six weeks after a single exposure to sunlight plus oral methoxypsoralen.  
J. Invest. Derm. 32, 331, 1959.
72. INGRAM J.T.  
The approach to psoriasis.  
Br. Med. J. II, 591-594, 1953.
73. IPPEN H. (1966-67)  
Grundfragen der externen psoriasis-therapie.  
Arch. Klin. Exp. Derm., 227, 202.



74. JOHNSON B.E. and DANIELS F.  
Lysosomes and the reactions of skin to ultraviolet radiation.  
J. Invest. Dermatol., 53, 85-94, 1969.
75. JONES E.L., EPINETTE W.W., HACKNEY V.C., MCNEWEZ L., FROST P.  
Treatment of psoriasis with oral mycophenolic acid.  
J. Invest. Dermatol: USA (1975), 65, n° 6, 537-542.
76. KAIDBEY K.H. and KLIGMAN  
Further studies of photoaugmentation in humans photo-toxic reactions.  
J. Invest. Derm., 1975, 65/5, 472-475.
77. KELNER A. and TAFT E.B.  
Cancer Res., 16, 860, 1956.
78. KRAEMER K.H. and WEINSTEIN G.D.  
Decreased thymidine incorporation in circulating leukocytes after treatment of psoriasis with psoralen and long-wave ultraviolet light.  
J. of Invest. Derm., 69, 211-214, 1977.
79. KRAUCH C.H., FARID S., KRAFT S. and WACKER A.  
Zum wirkungsmechanismus photodynamischer furocoumarine.  
Biophysik, 2, 301-302, 1965.
80. KRAUCH C.H., KRÄMER D.M. and WACKER A.  
Zum wirkungsmechanismus photodynamischer furocoumarine.  
Photoreaction von psoralen (4-14C) mit DNS, RNS, homopolynucleotiden und nucleosiden.  
Photochem. Photobiol., 6, 341-354, 1967.
81. LAUGIER P.  
Traitement du psoriasis.  
Annales de dermato et de syph., Paris 1976, 103, n° 5 - 6, p. 547 à 566.
82. LEAVELL U.W., MERSACK I.P., SMITH L.  
Survey of the treatment of psoriasis with hydroxyurea.  
Arch. Dermatol., 107, 467, 1973.
83. LEVIN M.L., HAERSZEL W., CARROLL B.E., GERHARDT D., HANDY B.H. and INGRAHAM S.G.  
J. Natl. Cancer Inst. 24, 12, 1960.



84. LOGAN G. and WILHELM D.L.  
The inflammatory reaction in ultraviolet injury.  
Er. J. Exp. Pathol., 47, 286-293, 1966.
85. LORD J.T., ZIBOH A.H., POTTIER J., LEGGET G., PENNEYS N.S.  
The effect of photosensitizers and ultraviolet irradiation on the biosyntheses and metabolism of prostaglandins.  
Brit. J. Derm., 1976, 95, 397-406.
86. MAC DONALD E.J., GRIFFIN A.C., HOPKINS C.E., SMITH L., JARRETT H. and BLACK G.L.  
Psoralen prophylaxis against skin cancer. Report of clinical trial.  
J. Invest. Derm. 41, 213, 1963.
87. MAC DONALD E.J. and BUBENDORF C.  
Tumors of the skin.  
Chicago, Year Book Publishers, 1964, p. 23.
88. MAC DONALD J.  
Chemotherapy of psoriasis.  
Internation J. Dermatol. USA, 1975, 14, n° 8, 563-574.
89. MAC KENNA (R.M.B. (1959)  
Uncomplicated psoriasis.  
Br. Med. J. ii., 1244.
90. MAHRLE G., ORFANOS L.E.  
Bêta - Adrenerge Stimulation menbrange bundener Adenylcyklase in normaler Epidermis mangelnde Stimulier barkeit bei psoriasis.  
Arch. Dermatol. Res. Germ., 1975, n° 2, 195-202.
91. MASCHKILLEISON L.M. and ABRAMOWITSCH L.A. (1934)  
Ueberr prophylaktische Wirkung der ultravioletten Strahlen gegen chrysarobin dermatitis bei psoriasis vulgaris.  
Derm. Wsehr, 99, 1614.
92. MELSKI J.W., TANENBAUM L., PARRISH J.A., FITZPATRICK T.B., BLEICH H.L. and 28 participating investigators.  
Oral Methoxsalen photochemotherapy for the treatment of psoriasis : a cooperative clinical trial.  
J. Invest. of Dermatol., 68, 328-335, 1977.



93. MEYNADIER J., GUILHOU J.J.  
Biochimie du psoriasis.  
Ann. de Dermato et de Syphi. Paris, 1976, 103, n° 5-6,  
p. 525 à 545.
94. MILSTEIN H.G., CORNEL R.L., STOUGHTON R.B.  
Azaribine in the treatment of psoriasis : a low dose,  
double blind evaluation.  
Arch. Dermatol., 108, 43-47, 1973.
95. MILYAVSKY A.I.  
The effect of solar and artificial ultraviolet radia-  
tion on the morphological and histochemical state of  
the skin in patients with psoriasis.  
Vest. r. Derm. Vener., 1975, 51/1, 14-18.
96. MIZUNO N., USHIJIMA T. and MATSUHASHI U.  
Action mecanism of 8 MOP photosensitivity.  
2 nd World Congress of the International Society  
of Tropical Dermatology. Kyoto, august 15, 1969 (in  
press).
97. MØLLER R., HOWITZ J.  
Methoxsalen and multiple basal cell carcinoma.  
Arch. Dermatol. vol. 112, nov. 1976, p. 1613-1614.
98. MOSCHELLA S.L., GRENNWALD M.A.  
Psoriasis with hydroxyurea : an 18 months study of  
60 patients.  
Arch. Dermatol. 107, 363-368, 1973.
99. MULLER S.A., FARROW G.M., MARTALOCK D.L.  
Cirrhosis caused by methotrexate in the treatment  
of psoriasis.  
Arch. Dermatol., 100, 523-530, 1969.
100. MUSAJO L., RODIGHIERO G., COLOMBO G., TORLONE V. and  
DALL'ACQUA F.  
Photosensitizing furocoumarins : Interaction with  
DNA and photoinactivation of DNA containing viruses  
Experientia 21, 22-24, 1965.



101. MUSAJO L., RODIGHIERO G. and DALL'ACQUA F.  
Evidences of a photoreaction of the photosensitizing furocoumarins with DNA and with pyrimidine nucleoside and nucleotides.  
Experientia, 21, 24-25, 1965.
102. MUSAJO L., BORDIN F., CAPORALE G., MARCIANI S. and RIGATTI G.  
Photoreaction at 3655 Å between pyrimidine bases and skin photosensitizing furocoumarins.  
Photochem. Photobiol., 6, 711-719, 1967.
103. MUSAJO L., VISENTINI P., BACCICHETTI F., RAZZI M.A.  
Photoinactivation of Ehrlich ascite tumor cells obtained with skin-photosensitizing furocoumarins.  
Experientia, 23, 335-336, 1967.
104. MUSAJO L., VISENTINI P.A. and BACCICHETTI F.  
Preliminary report on the protection from Ehrlich ascites tumor with tumor cells photoinactivated in the presence of psoralen or 8 MOP.  
Z Naturforsch (B), 25, 642-644, 1970.
105. MUSAJO L. and BACCICHETTI F.  
Protection against graffi's leukemia in mice treated with leukemia cells photoinactivated by psoralen.  
Eur. J. Cancer, 8, 397-398, 1972.
106. ODDOZE L., TEMIME R., MARCHAND J.P. et BENNE H.  
L'association méladinine per os et rayons UV dans le traitement du psoriasis (note préliminaire).  
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph., 74, 609, 1967.
107. O'NEAL M.A. and GRIFFIN A.C.  
The effect of oxypsoralen upon ultraviolet carcinogenesis in albinomice.  
Cancer Res., 17, 911, 1957.
108. ORTONNE J.P., CLAUDY A., ALARIO A. and THIVOLET J.  
Decreased circulating E rosette forming cells in psoralen UVA treated patients.  
Arch. Derm. Res. (letter to the editor), 1977, 258, 305-306.



109. OWENS D.W., GLIKSMAN J.M., FREEMAN R.G. and CARNES R.  
Biologic action spectra of 8 MOP determined by  
monochromatic light.  
J. Invest. Dermatol. 52, 435-440, 1968.
110. PARRISH J.A., FITZPATRICK T.B., TANENBAUM L., PATHAK M.A.  
Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen  
and longwave ultraviolet light.  
New Engl. J. Med., 291, 1974, 1207-1211.
111. PATHAK M.A., DANIELS F., HOPKINS L.E. and FITZPATRICK T.B.  
Ultraviolet carcinogenesis in albino and pigmented  
mice receiving furocoumarins, psoralen and 8 MOP.  
Nature, 183, 728, 1959.
112. PATHAK M.A. and FITZPATRICK T.B.  
Relationship of molecular configuration to the activity  
of furocoumarins which increase the cutaneous responses  
following longwave ultraviolet radiation.  
J. Invest. Derm. 32, 255, 1959.
113. PATHAK M.A.  
Mechanism of psoralen photosensitization and in vivo  
biological action spectrum of 8 MOP.  
J. Invest. Dermatol. 37, 397-407, 1961.
114. PATHAK M.A., DANIELS F. Jr and FITZPATRICK T.B.  
The present known distribution of furocoumarins  
(psoralens) in plants.  
J. Invest. Dermatol. 39, 225, 1962.
115. PATHAK M.A., SZABO G. and EL MOFTY A.M.  
Unpublished observation (1966).
116. PATHAK M.A. and KRÄMER D.M.  
Photosensitization of skin in vivo by furocoumarins  
(psoralens).  
Biochim. Biophys. Acta, 195, 197-206, 1969.
117. PATHAK M.A., HSU J., SZABO G. and FITZPATRICK T.B.  
The photobiology of melanine pigmentation in human  
skin.  
In Biology of Normal and Abnormal Melanocyte (T.  
Kawamura TB FITZPATRICK and M SEIJI eds). University  
of Tokyo Press. Tokyo 1971, pp. 149-167.



118. PATHAK M.A., DALL'ACQUA F., RODIGHIERO G. et coll.  
Metabolism of psoralens.  
J. Invest. Dermatol. 62, 347, 1974.
119. PATHAK M.A., KRAMER D.M., FITZPATRICK T.B.  
Photobiology and photochemistry of furocoumarins  
(psoralens) in Pathak M.A., Harber L.C., Seiji M. et  
al. (Ed) : Sunlight and Man.  
Normal and abnormal photobiologic responses (Univer-  
sity of Tokyo Press), 1974, pp. 335-368.
120. PECK G.L., GUSS S.B., KEY D.J.  
Topical lomustine in the treatment of psoriasis.  
Arch. Dermatol. 106, 172-176, 1972.
121. PENNEYS N.S., ZIBOH V., LORD J., SIMON P.  
Inhibitor (s) of prostaglandin synthesis in psoriatic  
plaque.  
Nature, GB (1975), 254 n° 5498, 351-352.
122. PERRY H.G., SODERSTROM L.W. and SCHULZE R.W.  
The Goeckerman treatment of psoriasis.  
Arch. Dermatol. 98, 178-182, 1968.
123. PETROZZI J.W., KAIDBEY K.M., KLIGMAN A.M.  
Topical Methoxsalen and Blacklight in the treatment  
of psoriasis.  
Arch. Derm. Vol. 113, March 1977, p. 292-296.
124. FOWELL J.A., DUELL E.A. and VOORHEES J.J.  
Beta adrenergic stimulation of endogenous epidermal  
cyclic AMP formation.  
Arch. Dermatol., 1971, 104, 359-365.
125. REESE 1974, HAMMOND R.E., DAWSON P.J., LOBITZ W.C.  
Liver histology related to methotrexate therapy,  
in Farber E.M., Lox A.J. (eds).  
Psoriasis : Proceedings of the International  
Symposium on psoriasis. Stanford, Calif. Stanford  
Universitu Press. 1971, pp. 417-427.
126. REESE L.T., GRISHAM J.W., AACH R.D. et al.  
Effects of Methotrexate on the liver in psoriasis.  
J. Invest. Dermatol. 62, 597-602, 1974.



127. ROBERTSON D.F.  
In the biologic effects of ultraviolet Radiation  
(F. Urbach ed).  
Pergamon Press., New-York, 1969, p. 433.
128. RODERMUND D.E., STEIN G.  
Zur Meladinine Blacklight. Behandlung der psoriasis  
vulgaris.  
Strahlentherapie 150 (1975), 302-306 (Nr. 3).
129. ROENIGK H.H. Jr, MAIBACH H.I., WEINSTEIN G.P.  
Use of methotrexate in psoriasis.  
Arch. Dermatol. 105, 363-365.
130. ROENIGK H.H. Jr, MAIBACH H.I., WEINSTEIN G.P.  
Methotrexate therapy for psoriasis.  
Arch. Dermatol. 108, 35, 1973.
131. ROFFO A.H.  
Bull. Assoc. Franc. Etude Cancer, 23, 590- 1934.
132. ROGER S.  
The in vitro initiation of pulmonary adenomas in  
fetal mouse lung by a single exposure of ultraviolet  
irradiation of wavelength 2537 A-  
J. natn. Cancer Inst., 15, 1001 (1955).
133. ROGER S.  
Studies of the mechanism of ultraviolet carcinogenesis.  
12th A. Symp. fund. Cancer Res. 1958.
134. ROSSI SOFFAR G. (1965)  
Psoriasis, a statistical study of the Goeckerman and  
the Chrysarobin therapies, and of various factors  
influencing the clinic.  
Dermatologica, 130, 53.
135. RUSCH H.P., KLINE B.E. and BAUMANN L.A.  
Arch. Pathol. 31, 135, 1941.
136. SAPEIKA  
Treatment of psoriasis at the Dead sea.  
S.A. Medical Journal, nov. 1976, p. 2021.



137. SCHAEFFER H., VIVELL K., KENTSCH V., SCHALLA W., JENNY S.  
Simplification of local therapy of psoriasis with  
8 MOP Methods and initial results.  
Brit. J. Dermatol. GB (1976), 94, n° 4, 363-367.
138. SEHGAL V.N., REGE V.L., KHARANGATE V.N., REYS M.  
Photochemotherapy of psoriasis with 4.5'8 trime-  
thylpsoralene.  
Dermatologica Suisse (1975), 150, n° 5, 316-319.
139. SHAPIRO H.A., TROWBRIDGE J.O., LEE J.C. et al.  
Liver disease in psoriatics : an effect of methotre-  
xate therapy ?  
Arch. Dermatol. 110, 547-551, 1974.
140. STERN W.K., KIMICZAK S.  
Photobiology of psoriasis.  
Arch. Dermatol. 1974, 109, 502-505.
141. SWANBECK G., THYRESSON-HÖK M., BREDBERG A. and LAMBERT B.  
Treatment of psoriasis with oral psoralens and longwave  
ultraviolet light.  
Acta Derm., 55, 367-376, 1975.
142. TANENBAUM L., PARRISH J.A., HAYNES H.A., FITZPATRICK T.B.  
and PATHAK M.A.  
Prolonged ultraviolet light-induced erythema and  
the cutaneous carcinoma phenotype.  
J. of Invest. Derm., 67, 513-517, 1976.
143. TOBIAS M., AUERBACH R.  
Hepatotoxicity of long-term methotrexate therapy  
for psoriasis.  
Arch. Intern. Med. 132, 391-396, 1973.
144. TOURAINÉ  
Où en est le traitement du psoriasis ?  
Rev. Praticien, 1974, 24, n° 23, 2141-2148.
145. TSUJI T., SUGAI T.  
Topically administered fluocouracil in psoriasis.  
Arch. Dermatol. 105, 208-212, 1972.



146. UNNA P.G.

Die Histopathologie der Hautkrankheiten.  
Hirschwald, Berlin, 1894.

147. URBACH F.

Modification of ultraviolet carcinogenesis by  
protective agents, preliminary reports.  
J. Invest. Derm., 32, 373, 1959.

148. URBACH F.

In proceedings of the first International Conference  
on the biology of cutaneous cancer.  
(National Cancer Institute monograph n° 10).  
(F. Urbach ed.) Washington, DC: Government Printing  
office, 1963, p. 539.

149. URBACH F., EPSTEIN J.H., FORBES P.D.

Ultraviolet carcinogenesis : experimental, global and  
genetic aspects, Sunlight and man.  
Normal and abnormal photobiologic responses.  
University of Tokyo press., 1974, pp. 259-283.

150. VAN SCOTT E.J.

Therapy of psoriasis 1975.  
Jama, jan 12, 1976, vol. 235, n° 2.

151. VOORHEES J.J., DUELL E.A., BASS L.J., POWELL J.A.,  
HARRELL E.R.

The cyclic AMP System in normal and psoriatic  
epidermis.  
J. Invest. Dermatol. USA (1972), 59, n° 1, 114-120.

152. VOORHEES J.J., STAWISKI M., DUELL E.A., HADDOX M.K.,  
GOLDBERG N.D.

Increased cyclic GMP and decreased cyclic AMP levels  
in the hyperplastic, abnormally differentiated  
epidermis of psoriasis.  
Life Sci. GB (1973), 13, n° 6, 639-653.

153. WALTER J.F., VOORHEES J.J.

Psoriasis improved by psoralen plus blacklight.  
Acta dermato venerol. Suède (1973), 53, n° 6, 469-472.



154. WALTER J.F., VOORHEES J.J., KELSEY W.H., DUELL E.A.  
Psoralen plus blacklight inhibits epidermal DNA synthesis.  
Arch. Derm. 1973, 107, 661-665.
155. WEBER G.  
Combined 8 methoxypsoralen and blacklight therapy of psoriasis.  
Br. J. of Derm., 90, 317, 1974.
156. WEINSTEIN G.D. and FROST P.  
Abnormal cell proliferation in psoriasis.  
J. Invest. Dermatol., 1968, 50, 254-259.
157. WEINSTEIN G.D., VALESCO J., FROST P.  
Biological and pharmacological relationship of psoriasis and methotrexate.  
Psoriasis : Proceedings of the International Symposium. Edited by E.M. Farber, A.J. Lox, Stanford, California. Stanford University Press, 1971, pp. 393-407.
158. WEINSTEIN G.D. (1971a)  
Biochemical and pathophysiological rationale for amethopterin in psoriasis.  
Annals of the New-York Academy of Sciences, 186, 452.
159. WEINSTEIN G.D., ROENIGK H., MAIBACH H. et al.  
Psoriasis : liver Methotrexate interactions.  
Arch. Dermatol. 108, 36-42, 1973.
160. WEINSTEIN G.D. (1975)  
On the cell cycle of psoriasis (correspondance to the editor).  
British Journal of Dermatology, 92, 229.
161. WEINSTEIN G.D. and McCULLAGH J.L. (1976)  
Cytokinetics and chemotherapy of psoriasis.  
J. of invest. Dermatol., 67, 26.
162. WEISMANN K., HOWITZ J., BRO-JORGENSEN A.  
Treatment of resistant psoriasis with oral 8 Methoxypsoralen and longwave ultraviolet light (PUVA) a treatment schedul and a follow-up study.  
Acta Dermato. Vener. 1977, 57, 73-76.



163. WILLEY L.L., WILLIAMS W.W. and Mc DONALD L.J.  
The effects of the epidermal chalone on DNA synthesis,  
in mammalian epidermal cells.  
J. Invest. Dermatol., 1973, 60, 160-165.
164. WILLIS I., KLIGMAN A. and EPSTEIN J.  
Effects of long ultraviolet rays on human skin :  
photoprotective or photoaugmentative ?  
J. Invest. Dermatol., 59, 416-420, 1973.
165. WILLIS I. and CYLUS L.  
UVA erythema in skin : is it a sunburn ?  
J. of Invest. Derm., 68, 128-129, 1977.
166. WINKELMANN R.K., ZOLLMAN P.E. and BALDES E.J.  
J. Invest. Dermatol., 40, 217- 1963.
167. WOLFF K., HONIGSMANN H., GSCHAIT F., KONRAD K.  
Photochemotherapie bei psoriasis. Klinische erfahrungen  
an 152 patienter.  
Dtsch Med. Wschr., 1975, 100, 2471-2477.
168. WOLFF K., FITZPATRICK T.B., PARRISH J.A., GSCHAIT F.,  
SILCHREST D., HONIGSMANN H., PATHAK M.A., TANENBAUM L.  
Photochemiotherapy for psoriasis with orally  
administered methoxsalen.  
Arch. Derm., 1976, 112, 943-950.
169. WOLFF K., GSCHHAI F., HONIGSMANN H., KONRAD K., PARRISH J.A.,  
FITZPATRICK T.B.  
Phototesting and dosimetry for photochemotherapy.  
Brit. J. Derm., 1977, 96, 1-10.
170. WOLFF K.  
Photochemotherapy (PUVA) 1974 to 1977  
présenté au Congrès de Dermatologie et Vénérologie,  
Le Caire, 20-24 février 1977.
171. WRIGHT R.K., MANDY S.H., HALPRIN K.M. and HSIA S.L. (Miami)  
Defects and deficiency of adenylyclase in psoriatic  
skin.



172. YING C.Y., PARRISH J.A., PATHAK M.A.

Additive erythemogenic effects of middle (280-320 nm)  
and long (320-400 nm) wave ultraviolet light.  
J. Invest. Dermatol., 63, 273-278, 1974.

173. YOSHIKAWA K., ADACHI K., HALPRIN K.M., LEVINE V.

Is the cyclic AMP in psoriatic epidermis low ?  
Brit. J. Dermatol., GB (1975), 93, n° 3, 253-258.

174. ZALA L., OMAR A. and KREBS A.

Photo-onycholysis induced by 8-Methoxypsoralen.  
Dermatol. 154, 203-215 (1977).

175. ZIGMAN S., FOWLER E., KRAUS A.L.

Black light induction of skin tumors in mice.  
J. Invest. Derm., 1976, 67, 723-725.





